UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° 2

Nouveaux amino-alcools du type éphédrine à noyau bicyclique

(Étude chimique et pharmacodynamique)

THESE

POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN PHARMACIE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier
le 29 Juin 1943

par

RAYMOND CALAS

Pharmacien
Docteur ès-Sciences Physiques
Ingénieur chimiste I.C.M.
Lauréat de l'Université (Prix de la ville de Montpellier)
Lauréat de la Société Chimique de France (Prix Adrian 1941)
Chef de Travaux de Chimie à la Faculté des Sciences de Marseille

JURY { M.M. A. ASTRUC, doyen, *Président*
R. DOLIQUE, professeur
J. GIROUX, maître de conférences } *assesseurs*

1943
IMPRIMERIE ARISTIDE QUILLET — MONTPELLIER

Nouveaux amino-alcools du type éphédrine à noyau bicyclique

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555601_0044

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° 2

Nouveaux amino-alcools du type éphédrine à noyau bicyclique

(Étude chimique et pharmacodynamique)

THESE

POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN PHARMACIE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier
le 29 Juin 1943

par

RAYMOND CALAS

Pharmacien
Docteur ès-Sciences Physiques
Ingénieur chimiste I.C.M.
Lauréat de l'Université (Prix de la ville de Montpellier)
Lauréat de la Société Chimique de France (Prix Adrian 1941)
Chef de Travaux de Chimie à la Faculté des Sciences de Marseille

JURY { M.M. A. ASTRUC, doyen, *Président*
R. DOLIQUE, professeur
J. GIROUX, maître de conférences } *assesseurs*

1943
IMPRIMERIE ARISTIDE QUILLET — MONTPELLIER

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM.

A. ASTRUC (O. ❋, I. P. ❍) ..... *Doyen.*
A. FAUCON (O. ❋, I. P. ❍ ⚜. C. ✠. G. O. ✠) ..... *Assesseur.*
TOURRETTE (I. P. ❍) ..... *Secrétaire.*

PROFESSEURS

MM.

A. ASTRUC (O. ❋, I. P. ❍) ..... *Pharm. galénique et industrielle.*
C. HOLLANDE (I. P. ❍) ..... *Zoologie et microbiologie.*
A. JUILLET (I. P. ❍) ..... *Botanique et matière médicale.*
A. FAUCON (O. ❋, I. P. ❍, ⚜, C. ✠, G. O. ✠) ..... *Pharmacie chimique.*
E. CANALS (I. P. ❍) ..... *Physique.*
P. JAULMES (A. ❍) ..... *Analyse et Toxicologie.*
R. DOLIQUE (A. ❍) ..... *Chimie minérale.*
R. GRANGER, chargé du cours .... *Chimie biologique.*

DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (❋, I. P. ❍, ⚜)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.

F. JADIN (O. ❋, I. P. ❍), Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.
M. MOUSSERON, (A. ❍), professeur à la Faculté des Sciences.

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. J. GIROUX ..... *Pharmacodynamie.*

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.

A. JUILLET (I. P. ❍) ..... *Botanique.*
A. FAUCON (O. ❋, I. P. ❍, ⚜, C. ✠, G. O. ✠) ..... *Fonctions en chimie organique.*
E. CANALS (I. P. ❍) ..... *Hydrologie.*
P. JAULMES (A. ❍) ..... *Toxicologie.*
R. DOLIQUE (A. ❍) ..... *Chimie organique.*
J. GIROUX ..... *Zoologie.*
J. SUSPLUGAS ..... *Cryptogamie.*
L. ASTRUC ..... *Législation pharmaceutique.*

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.

L. FARRÉ (I. P. ❍) ..... *Chimie et Pharmacie.*
SUSPLUGAS ..... *Histoire naturelle.*
CASTEL ..... *Chimie.*

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui sont présentées.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A la Mémoire de Mon Père

le Docteur André Calas

Modèle de science, de conscience et de bonté

A MA FEMME

dont l'aide a éclairé les heures de travail.

A MON FILS ANDRÉ

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur Albert ASTRUC,

Doyen de la Faculté de Pharmacie,
Professeur de Pharmacie Galénique et Industrielle,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur

A LA MÉMOIRE DE
Monsieur le Professeur M. GODCHOT,
Officier de la Légion d'Honneur,
Membre Correspondant de l'Institut,
Doyen de la Faculté des Sciences
et Directeur de l'Institut de Chimie
de Montpellier

A Monsieur le Professeur R. DOLIQUE,
Professeur de Chimie à la Faculté de Pharmacie,
Chargé du Cours de Chimie organique.

A Monsieur J. GIROUX,
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie.

A tous mes Maîtres de la Faculté de Pharmacie, de la Faculté des Sciences et de la Faculté de Médecine de Montpellier.

AVANT-PROPOS

Avant d'associer dans un même sentiment de reconnaissance les professeurs à la Faculté de Pharmacie de Montpellier, qu'il me soit permis de remercier plus particulièrement mon Maître M. le Doyen ASTRUC.

Ses encouragements ont précédé mes études pharmaceutiques. Au cours de ma scolarité, sa bienveillance à mon égard ne s'est pas démentie un seul instant; il me fait le grand honneur, aujourd'hui, de présider le Jury de cette thèse dont il acceptait le projet il y a près de trois ans. Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de ma respectueuse et profonde reconnaissance.

Depuis sa nomination à la Faculté de Montpellier, j'ai pu apprécier l'exquise affabilité de M. le Professeur DOLIQUE. Je le remercie bien vivement de ses encouragements et des conseils qu'il m'a donnés, en particulier au sujet de la nomenclature adoptée au cours de ce travail.

Au point de vue pharmacodynamique, les enregistrements que l'on trouve dans notre thèse ont été réalisés au laboratoire de pharmacodynamie de la Faculté de Pharmacie de Montpellier, sous la direction de M. P. GIROUX, maître de conférence. Ce jeune Maître a institué à Montpellier, depuis quelques années, sous la haute autorité de M. le Doyen ASTRUC, l'enseignement de la pharmacodynamie. Au laboratoire il a su former et entraîner de nombreux chercheurs. Je le re mercie non seulement de son aide efficace mais encore de l'amitié qu'il m'a montrée en toute occasion.

La partie purement chimique de ces recherches a été commencée à l'Institut de Chimie de Montpellier et poursuivie à la Faculté des Sciences de Marseille au milieu de lourdes difficultés matérielles issues des circonstances. Qu'il

me soit permis de remercier ici tous ceux qui m'ont aidé, tant au point de vue matériel que par leurs encouragements, à poursuivre ce travail, en particulier M. le Professeur MATHIAS, doyen de la Faculté des Sciences de Montpellier, M. le Professeur GAY, dont je n'oublie pas l'extrême bienveillance à mon égard et M. le Professeur MOUSSERON, directeur de l'Institut de Chimie de Montpellier.

M. le Doyen CORROY de la Faculté des Sciences de Marseille m'a réservé, à cette Faculté, un accueil qui m'a profondément touché. Je remercie également les Maîtres de cette Faculté et plus particulièrement M. le Professeur MARGAILLAN qui a mis à ma disposition toutes les ressources de son laboratoire et MM. les Professeurs TIAN et RAYMOND qui ne m'ont jamais refusé les moyens de travail dont ils disposaient.

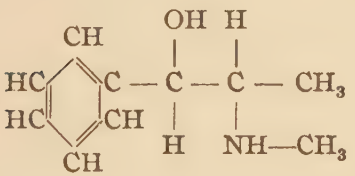
Ma profonde reconnaissance va vers Mlle CAUQUIL, Maître de conférences-adjoint à la Faculté des Sciences de Montpellier. J'ai trouvé, une fois de plus, auprès de ce Maître de la Chimie organique, l'aide et les conseils qui ne m'ont jamais fait défaut.

Je ne saurais oublier l'aide de mes excellents camarades de laboratoire M. HOARAU, assistant et Mlle DESBORDES, préparatrice à la Faculté de Pharmacie de Montpellier. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de mes bien vifs remerciements.

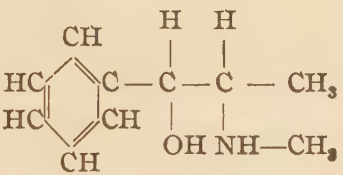
INTRODUCTION

On ne peut dire que l'éphédrine soit une acquisition nouvelle de la pharmacopée, puisque la plante ephedra était déjà utilisée en médecine 30 siècles avant notre ère. Cependant l'alcaloïde, isolé pour la première fois par NAGAÏ, en 1887, n'a fait sa véritable entrée dans l'arsenal thérapeutique qu'en 1927.

Entre 1887 et 1927, l'éphédrine est l'objet de recherches d'ordre chimique et physiologique. Au point de vue chimique, en particulier, de nombreux travaux, marqués de quelques controverses, où l'on relève les noms de FOURNEAU, SCHMIDT, EMDE, EBERHARD, SPATH et GÖHRING, aboutissent à la synthèse et à la détermination de la structure respective de l'éphédrine et de son stéréoisomère géométrique, la pseudo-éphédrine, ainsi qu'à leur dédoublement en composés optiquement actifs.



Éphédrine

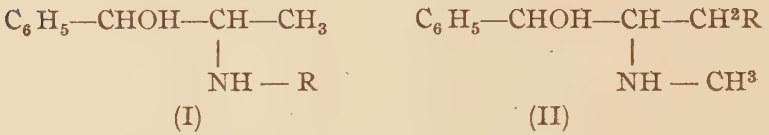


Pseudo-éphédrine

Ces points fondamentaux bien établis, quelques chercheurs préparent des homologues de l'éphédrine. Deux séries de composés sont ainsi obtenues : une première (I) en remplaçant le méthyle lié à l'azote par d'autres restes alcoylés (1)

1) HYDE, BROWNING et ADAMS. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1928, **50**, 2292.

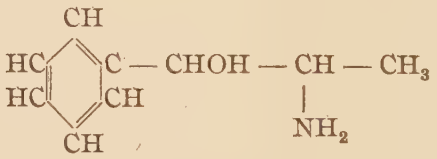
ou simplement par un atome d'hydrogène (1), une deuxième(II) par substitution au méthyle terminal d'autres alcoyles plus condensés (2).



(I) (II)

On pouvait penser à modifier, dans la constitution de l'éphédrine, non plus la chaîne latérale mais la nature du noyau, c'est-à-dire à remplacer le phényle par d'autres radicaux cycléniques. Une première tentative avait été faite dans ce sens en 1937 par YANG et HSIEH (3) qui obtiennent deux « phénantrène-éphédrines », la chaîne latérale étant accolée en position 2 ou 3 au cycle phénanthrénique.

Signalons, d'autre part, les propadrines d'HARTUNG, MUNCH et CROSSLEY (4), obtenues en substituant au phényle du composé dit « propadrine » (III), dont la chaîne latérale diffère de celle de l'éphédrine par la nature de la fonction aminée, dans ce cas primaire (ce qui en facilite la préparation), divers radicaux cycliques tels que ceux du toluène, du xylène et du naphtalène.



(III)

1) HEY. — *Chem. Soc.*, 1930, **5**, 1232.
2) FOURNEAU et BARRELET. — *Bull. Soc. Chim.*, 1930, **48**, 72.
3) S. T. YANG et L. J. HSIEH. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **5**, 35-38, d'après *British Chem. Abst.*, 1937, **2**, 146.
4) W. H. HARTUNG, O. MUNCH et F. S. CROSSLEY. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, **57**, 1091.

Notre travail a pour objet la préparation et l'étude de nouveaux amino-alcools homologues de l'éphédrine et de la pseudo-éphédrine à noyau bicyclique.

Il a été entrepris dans un double dessein : purement chimique d'une part, pharmacodynamique d'autre part.

Au point de vue chimique, après avoir préparé trois amino-cétones nouvelles, le (méthylamino - 1_2 propylone - 1_1) - 1 naphtalène (I), le (méthylamino-2_2 propylone-2_1)-2 naphtalène (II) et le (méthylamino-2_2 propylone-2_1)-2 tétrahydro-5-6-7-8 naphtalène (III) (1), nous avons entrepris l'étude systématique de leur hydrogénation en vue d'obtenir, à partir de chacune d'elles, les deux amino-alcools stéréoisomères *cis* et *trans* prévus par la théorie (voir schémas page suivante).

Pour chaque amino-alcool nous avons envisagé la structure spatiale la plus probable par comparaison de ses propriétés physico-chimiques avec celles des composés phényliques correspondants.

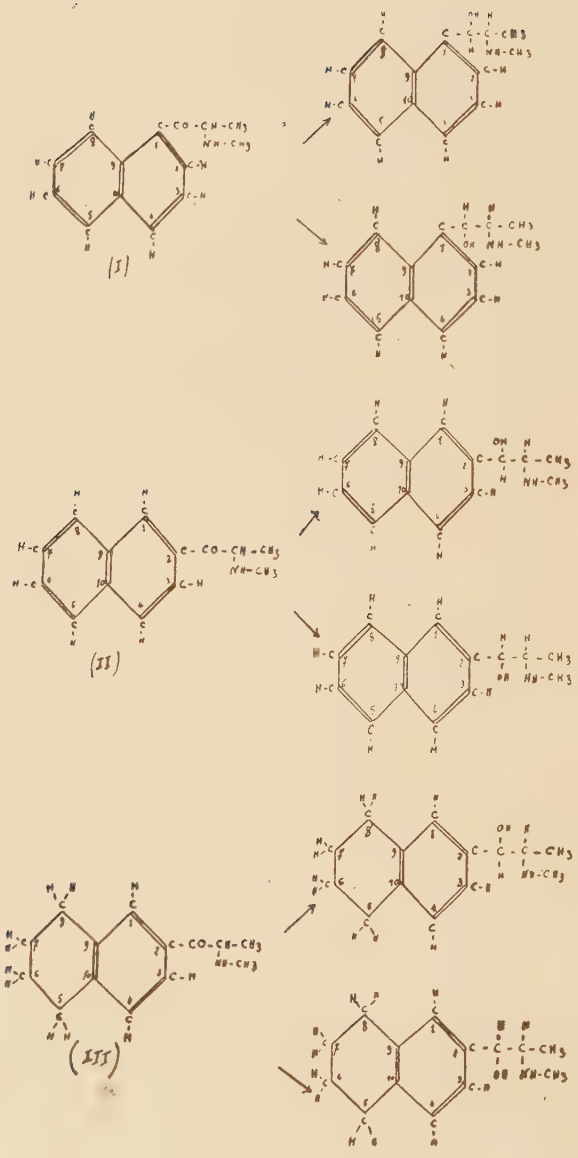
Nous avons essayé, d'autre part, la transposition de ces stéréoisomères sous l'influence de la chaleur et de l'acide chlorhydrique, à diverses concentrations. Cette question, actuellement au point dans le cas de l'éphédrine, n'avait jamais été envisagée pour les homologues à noyau non benzénique.

A un point de vue plus général, notre travail apporte une contribution à l'étude de l'hydrogénation : elle met en évidence l'influence du noyau et de la position de la chaîne latérale par rapport au cycle sur la structure du produit de réduction.

Au point de vue pharmacodynamique, les homologues non benzéniques avaient été également peu étudiés.

Quelques expériences seulement avaient été effectuées sur des produits voisins, en particulier les propadrines d'Hartung, Munch et Crossley (2) ; ces auteurs avaient comparé

1) Voir remarque p. 17.
2) Loc. cit.



l'action de la propadrine et celle de ses homologues nucléaires sur la pression carotidienne du chien chloralosé. Prenant comme unité l'augmentation de pression maxima obtenue avec la propadrine, ils avaient constaté que l'hypertension produite par le dérivé 1-naphtalénique avait une valeur cinq fois plus faible, le taux de réduction étant de 1/40 pour le dérivé 2-naphtalénique.

L'étude pharmacodynamique des nouveaux amino-alcools préparés par nous sera indiquée dans la seconde partie de cet exposé. Notre travail ayant essentiellement pour objet les modifications apportées par la substitution dans l'éphédrine d'un noyau bicyclique au noyau benzénique, il nous a paru nécessaire de rappeler rapidement, dans un premier chapitre, les notions classiques sur la pharmacodynamie de l'éphédrine. Dans un deuxième chapitre nous exposerons l'action des amino-alcools bicycliques sur la circulation du chien chloralosé (cœur in situ, pression carotidienne, circulation rénale). Nous envisagerons ensuite leur action sur l'intestin isolé de lapin.

Sans doute cette étude pharmacodynamique n'est elle pas complète, les circonstances actuelles ne nous ayant pas toujours permis de préparer les quantités nécessaires de produit. Nous verrons qu'elle sera suffisante cependant pour déterminer, comparativement à l'éphédrine, l'influence du noyau naphtalénique, celle de la position de la chaîne latérale par rapport à lui, de la situation respective en *cis* ou en *trans* des fonctions alcool et amine, enfin de la saturation partielle du noyau.

Nos résultats seront ainsi exposés :

PREMIERE PARTIE

SYNTHÈSE ET ÉTUDE CHIMIQUE DES AMINO-ALCOOLS

Chapitre I : Méthodes de synthèse utilisées.

Chapitre II : (Méthylamino - 2_2 - propylol-2_1) - 2 tétrahydro 5-6-7-8 naphtalène.

1° (Méthylamino - 2_2 propylone - 2_1) - 2 tétrahydro 5-6-7-8 naphtalène.

2° Hydrogénation du (méthylamino - 2_2 propylone-2_1) - 2 tétrahydro 5-6-7-8 naphtalène.

3° (Méthylamino - 2_2 propylol-2_1) - 2 tétrahydro 5-6-7-8 naphtalène.

4° Tentatives d'isomérisation de l'amino-alcool.

Chapitre III : (Méthylamino - 1_2 propylol - 1_1) - 1 naphtalène *cis* et *trans*.

1° (Méthylamino - 1_2 propylone - 1_1) - 1 naphtalène.

2° Hydrogénation du (méthylamino - 1_2 propylone - 1_1) - 1 naphtalène.

3° (Méthylamino - 1_2 propylol - 1_1) - 1 naphtalène *cis* et *trans*.

4° Tentatives d'isomérisation d'un amino-alcool.

Chapitre IV : (Méthylamino - 2_2 propylol - 2_1) - 2 naphtalène.

1° (Méthylamino - 2_2 propylone - 2_1) - 2 naphtalène.

2° Hydrogénation de la (méthylamino - 2_2 propylone - 2_1) - 2 naphtalène.

3° (Méthylamino - 2_2 propylol - 2_1) - 2 naphtalène.

4° Tentatives d'isomérisation de l'amino-alcool.

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DES AMINO-ALCOOLS OBTENUS

Chapitre I : Pharmacodynamie de l'éphédrine.

Chapitre II : Pharmacodynamie des amino-alcools obtenus : Action sur la circulation.

a) Technique.

Mouvements du cœur in situ.
Pression carotidienne.
Circulation rénale.

b) Expérimentation.

c) Résultats.

1° (Méthylamino-2_2 propylol - 2_1) - 2 tétrahydro 5-6-7-8 naphtalène.

2° (Méthylamino - 1_2 propylol - 1_1) - 1 naphtalène *cis* et *trans*.

3° (Méthylamino - 2_2 propylol-2_1) - 2 naphtalène.

Chapitre III : Pharmacodynamie des amino-alcools obtenus : Action sur l'intestin isolé de lapin.

a) Technique.

b) Résultats.

1° (Méthylamino - 2_2 propylol - 2_1) - 2 tétrahydro-5-6-7-8 naphtalène.

2° (Méthylamino - 1_2 propylol - 1_1) - 1 naphtalène.

3° (Méthylamino - 2_2 propylol - 2_1) - 2 naphtalène.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Remarque. — « La nomenclature des dérivés cycliques ayant des chaînes latérales n'a pas encore été officiellement déterminée » (1). Les appellations des composés décrits dans ce travail ont été établies en application des règles de nomenclature données par GRIGNARD dans le traité de chimie organique publié sous sa direction (2).

1) *Traité de chimie organique sous la direction de* V. GRIGNARD. Masson et Cie, éditeurs, **1**, 1093.
2) id., p. 1095.

PREMIERE PARTIE

SYNTHÈSE ET ÉTUDE CHIMIQUE DES AMINO-ALCOOLS

CHAPITRE PREMIER

MÉTHODES DE SYNTHÈSE DÉTERMINATION DE LA STRUCTURE SPATIALE

I. —Méthodes de synthèse

Diverses méthodes ont été mises en œuvre pour la synthèse du (méthylamino - 1_2 propylol - 1_1) - 1 benzène. Certaines conduisent à l'éphédrine, d'autres à la pseudo-éphédrine ou au mélange des deux alcamines.

Nous les rappelons brièvement :

Spath et Göhring (1) condensent le (méthoxy - 1_1 bromo - 1_2 propyl) - 1 benzène avec la méthylamine et obtiennent la pseudo-éphédrine après déméthylation par l'acide bromhydrique. Le procédé de Nagaï et Kanao (2), qui conduit également à la pseudo-éphédrine, est basé sur la réduction du (nitro - 1_2 propylol - 1_1) - 1 benzène en présence de zinc et de formol. Manske et Johnson (3) d'une part, Skita et Keil (4) d'autre part, arrivent à l'éphédrine par réduction catalytique d'un mélange de (propyldione - 1_1 - 1_2) - 1 benzène et de méthylamine.

Après divers essais nous avons préféré reprendre la première méthode de synthèse, au point de vue chronologique, indiquée par Eberhard (5) et précisée par Fourneau (6).

1) Spath et Göhring. — *Monatsh.*, 1920, **41**, 319.
2) Nagaï et Kanao. — *Liebigs Ann.*, 1929, **470**, 157.
3) Manske et Johnson. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1929, **51**, 580.
4) Skita et Keil. — *Ber.*, 1929, **62**, 1142.
5) Eberhard. — *Arch. Pharmaz.*, 1915, **253**, 61, 81 et 1917, **255**, 142, 147 d'après Fourneau et Kanao. — *Bull. soc. chim.*, 1924, **35**, 614.
6) Fourneau. — B. F. 659-882 d'après *Chimie Industrie*, 1930, **29**, 290 D.

Le processus est le suivant : le propylone-1_1 benzène est bromé, la cétone bromée est condensée avec la méthylamine et l'aminocétone est réduite par l'hydrogène.

$$C_6H_5 - CO - CH_2 - CH_3 \xrightarrow{Br} C_6H_5 - CO - CHBr - CH_3$$

$$C_6H_5 - CO - CHBr - CH_3 \xrightarrow{NH_2 - CH_3} C_6H_5 - CO - CH(NHCH_3) - CH_3$$

$$C_6H_5 - CO - CH(NHCH_3) - CH_3 \xrightarrow{H_2} C_6H_5 - CHOH - CH(NHCH_3) - CH_3$$

Suivant le procédé de réduction on peut arriver soit à l'isomère *cis*, soit au dérivé *trans*, soit à un mélange des deux isomères.

Par hydrogénation à l'amalgame de sodium, Eberhard obtenait surtout de la pseudo-éphédrine alors que la réduction catalytique en présence de palladium conduisait à un mélange des deux isomères. En utilisant comme catalyseur le noir de platine, Fourneau arrivait exclusivement à l'éphédrine.

En vue d'obtenir, pour les homologues naphtaléniques, les stéréoisomères prévus par la théorie, nous avons effectué l'hydrogénation des amino-cétones suivant divers procédés : hydrogénation à l'amalgame de sodium, réduction catalytique en divers milieux des bases libres, en présence de platine préparé suivant le procédé d'Adams et Schriner, réduction des chlorhydrates en utilisant comme catalyseur le noir de platine de Lœw.

Nous rappelons brièvement la préparation de ces catalyseurs.

Platine catalytique d'Adams et Schriner. — On le prépare par action du nitrate de sodium en fusion sur l'acide chloroplatinique. Le résidu, refroidi, est traité par l'eau distillée

jusqu'à ce qu'il ne contienne plus de nitrates ni de chlorures. L'oxyde de platine, qui reste après filtration, est séché dans un dessiccateur. C'est une poudre brune granuleuse, dense. Pour qu'il devienne un catalyseur de réduction, il doit être réduit en « noir de platine », ce qui se produit dès qu'il y a contact avec l'hydrogène. Il est à noter que son pouvoir catalytique disparaît en présence de traces de chlorures ou de chlorhydrates.

Platine catalytique de Lœw. — L'acide chloroplatinique, dilué dans son poids d'eau, est refroidi dans un mélange réfrigérant puis traité par du formol à 35 % et additionné goutte à goutte d'une solution de soude à 50 %, en ayant soin de ne pas dépasser + 3 ou 4° en cours d'opération. Il se dépose alors du « noir de platine » qui est essoré, lavé et séché.

II. — Détermination de la structure spatiale des composés obtenus

Dans le cas du (méthylamino - 1_2 propylol - 1_1) - 1 benzène, s'il est bien établi que l'éphédrine et la pseudo-éphédrine sont deux stéréoisomères, il paraît très difficile de déterminer quel est le *cis* et quel est le *trans*. Les opinions varient avec les auteurs.

La plus vraisemblable paraît être celle de Emde (1) qui attribue à l'éphédrine la structure *trans*. Ce composé donne, en effet, un hydrate cristallisé alors que la pseudoforme ne possède pas cette propriété; on peut donc admettre que dans la pseudo-éphédrine « il y a saturation réciproque des valences résiduelles des groupements (CHOH) et ($NHCH_3$), ce qui expliquerait également son point de fusion plus élevé ».

1) H. Emde. — *Helv. chim. Acta*, 1929, **12**, 365, 376.

Dans le cas des homologues naphtaléniques, les hydrates n'ont pas été isolés. Pour donner une idée de leur structure nous avons du opérer par comparaison avec l'éphédrine et la pseudo-éphédrine, en nous basant d'une part sur les modes de réduction utilisés, d'autre part sur la solubilité des sels.

On a remarqué en particulier que le chlorhydrate d'éphédrine était nettement plus soluble que son isomère dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et l'acétone. Les différences sont particulièrement nettes pour la solubilité dans le chloroforme (1).

Transposition des amino-alcools stéréoisomères.

Par chauffage sous pression de l'éphédrine en présence d'acide chlorhydrique, NAGAÏ (2) obtint pour la première fois, en 1890, un composé que FLAECHER (3) reconnut plus tard comme identique à la pseudo-éphédrine. Le phénomène est réversible, la pseudo-forme étant partiellement isomérisée dans les mêmes conditions. Dans les deux cas on arrive à un équilibre qui s'établit pour une proportion à peu près égale des deux stéréoisomères.

Cette isomérisation a été constatée également par BARRELET (4) pour un homologue supérieur de l'éphédrine à noyau benzénique, le (méthylamino - 1_2 butylol - 1_1) - 1 benzène.

Nous avons étudié les conditions de stabilité des nouveaux amino-alcools naphtaléniques par chauffage en présence d'acide chlorhydrique et obtenu des résultats tout à fait différents de ceux que l'on peut observer en série benzénique.

1) SPATH et GÖHRING. Loc. cit.

2) NAGAÏ. — *Chem. Ztg.*, 1890, 441 d'après HUGON. — *Thèse de Doctorat de l'Université de Nancy, Mention pharmacie*, 1932, 24.

3) FLAECHER. — *Arch. Pharmaz.*, 1908, **246**, 210, 214, d'après HUGON. Loc. cit.

4) BARRELET. — *Thèse de Doctorat de l'Université de Paris, mention Sciences*, 1929, 20.

CHAPITRE II

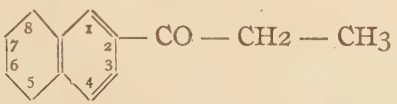
(MÉTHYLAMINO - 2_2 PROPYLOL - 2_1) - 2 TÉTRA HYDRO -5 - 6 - 7 - 8 NAPHTALÈNE

Nous envisagerons successivement l'obtention et les propriétés physico-chimiques du (méthylamino-2_2 propylone-2_1)-2 tétrahydro-5-6-7-8 naphtalène, sa réduction suivant diverses méthodes, l'étude de l'amino-alcool isolé et les tentatives d'isomérisation effectuées sur ce produit.

I. — (Méthylamino - 2_2 propylone - 2_1) - 2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène

On part du propylone-2_1 tétrahydro-5-6-7-8 naphtalène qui est bromé. La cétone bromée est condensée avec la méthylamine.

1° **Propylone-2_1 tétrahydro-5-6-7-8 naphtalène.**



L'action des chlorures d'acide sur le tétrahydro-naphtalène en présence de chlorure d'aluminium selon le procédé de FRIEDEL et CRAFTS a été étudiée successivement par SCHARWIN (1), HESSE (2) et plus récemment par BARBOT (3). Ce dernier a vérifié que l'on arrivait uniquement aux dérivés du tétrahydro-5-6-7-8 naphtalène en position 2 et obtenu ainsi plusieurs produits, dont la cétone éthylée.

1) W. SCHARWIN. — *Ber.*, 1902, **35**, 2511, 2515.
2) A. R. F. HESSE. — *Ber.*, 1920, **53**, 1645.
3) BARBOT. — *Bull. Soc. Chim.*, 1930, **47**, 1314, 1320.

Nous avons repris le procédé de BARBOT.

A. — PRÉPARATION.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, on introduit 130 grammes de chlorure d'aluminium que l'on recouvre de 150 grammes de sulfure de carbone préalablement séché par agitation en présence de chlorure d'aluminium.

D'autre part, on fait un mélange de 132 grammes de tétrahydronaphtalène et de 92,5 grammes de chlorure de propionyle, c'est-à-dire des quantités équimoléculaires, que l'on verse goutte à goutte dans le ballon. L'acide chlorhydrique se dégage immédiatement. On laisse au repos pendant 12 heures, puis on chauffe au bain-marie jusqu'à élimination complète de l'acide chlorhydrique.

Cette opération demande environ 4 heures.

Après refroidissement énergique, le chlorure d'aluminium est décomposé très lentement par de la glace. Le produit est extrait à l'éther et séché sur du chlorure de calcium. On chasse l'éther; il reste 148 grammes d'un liquide qui est fractionné par distillation.

On sépare :

$Eb_4 < 152^0$	9 g
$Eb_4 = 152 - 153^0$	110 g

Le reste est formé par des produits indistillables.

Le composé Eb_4 : 152 — 153° est rectifié à nouveau et l'on recueille 95 grammes de cétone Eb_4 : 152°. Le rendement est de 51 %, légèrement supérieur à celui indiqué par BARBOT (46 %).

Cinq opérations identiques sont ainsi effectuées. Les rendements en produit pur varient entre 50 et 55 %.

B. — Constantes Physico-Chimiques.

Constantes indiquées par Barbot :

$Eb_{17} = 169°$

$D_{23}^{23} = 1{,}033$

$n_D^{23} = 1{,}550$

Réfraction moléculaire	observée	58,0
	calculée pour $C_{13}H_{16}O$	56,7

Semicarbazone: F = 224 — 225°

Constantes du produit préparé par nous :

$Eb_4 = 152°$

$D_4^{19} = 1{,}0445$

$n_D^{19} = 1{,}5530$

Réfraction moléculaire	observée.....	57,6
	calculée pour $C_{13}H_{16}O$.....	56,7

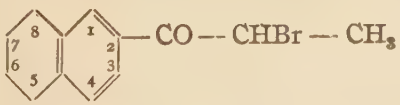
Viscosité : $\eta_{21} = 11{,}4$ ctp.

Tension superficielle: $\gamma_{19} = 47{,}6$ dynes/cm.

Parachor	observé	476
	calculé p. $C_{13}H_{16}O$	461

Semicarbazone F : 224-225° (après recristallisation dans l'alcool).

2° (Bromo-2_2 propylone-2_1) -2 tétrahydro-5-6-7-8 naphtalène.



On dissout 37,2 grammes de propylone-2_1 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène, soit la quantité correspondant à 2/10 de molécule gramme, dans 100 centimètres cubes de benzène sec

et on ajoute très lentement, en s'arrêtant chaque fois que le solvant commence à bouillir, la quantité calculée de brome, c'est-à-dire 32 grammes.

On laisse reposer quelques heures puis on fait passer un courant de gaz carbonique qui déplace l'acide bromhydrique. Le benzène est ensuite éliminé par distillation sous pression réduite; il reste 53 grammes d'un produit qui fond à 61° (1).

Après cristallisation dans un mélange d'alcool et d'acétone le point de fusion se maintient à 61°. On obtient donc la cétone bromée très pure, avec un rendement voisin de la théorie.

Le (bromo -2_2 propylone -2_1) -2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène cristallise en fines aiguilles blanches très solubles dans l'acétone, l'éther et l'alcool chaud, peu solubles dans l'alcool froid. Il est fortement irritant pour les muqueuses.

Analyse : dosage du brome.

On l'effectue suivant la méthode de STEPANOW (2).

La cétone bromée, en solution dans l'alcool absolu, est chauffée au bain-marie dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux et on ajoute, par petites fractions, du sodium en grand excès par rapport à la quantité de produit à traiter.

On laisse ensuite refroidir, puis, après acidification par l'acide nitrique, on dose le brome selon la méthode de CHARPENTIER-VOLHARD.

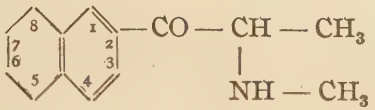
Prise d'essai: 0,0762 g NO_3 Ag N/10 combiné : 2,90cm³

Br % { trouvé 30,4
calculé pour C_{13} H_{15} O Br 29,9

1) Ce composé est facilement obtenu dans ces conditions à l'état cristallisé, à condition que la cétone initiale soit très pure. De premiers essais, effectués à partir d'un produit dont la purification n'avait pu être très poussée faute de matière première, nous avaient conduit à un dérivé constitué presque uniquement par de la bromocétone, mais ne cristallisant pas. (R. CALAS, *Bull. Soc. Chim*, 1942, **9**, 261).

2) STEPANOW. — *Ber.*, 1907, **39**, 4056.

3° (Méthylamino-2_2 propylone-2_1)-2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène.



A. — Préparation.

La condensation du (bromo -2_2 propylone -2_1) -2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène avec la méthylamine est effectuée en suivant dans ses grandes lignes le procédé utilisé par Fourneau pour la synthèse de l'éphédrine (1).

26,7 grammes de cétone bromée sont traités, dans un flacon fermé avec un bouchon de verre, par trois fois la quantité de méthylamine qui doit être fixée, soit 9,3 grammes, en solution benzénique à 7 ou 8 %. Il est inutile ici de refroidir fortement car la cétone bromée, très peu soluble dans le benzène, réagit lentement sur la méthylamine.

On laisse au contact 12 heures. Le précipité de bromhydrate de méthylamine est éliminé par essorage; on distille ensuite au bain-marie et sous une pression réduite une petite partie du benzène afin d'enlever toute trace de méthylamine. Il est inutile de distiller une forte proportion de benzène car l'aminocétone, peu soluble dans ce solvant, précipite.

Le filtrat, introduit dans un mélange réfrigérant, est additionné de glace et acidifié par de l'acide chlorhydrique en solution à 20 %; les produits neutres sont extraits à l'éther. La solution aqueuse est ensuite alcalinisée par du carbonate de sodium, en refroidissant fortement, et traitée par l'éther. Il faut avoir soin de saturer la solution aqueuse en carbonate de sodium, étant donnée la solubilité de l'aminocétone dans l'eau et sa solubilité relativement faible dans l'éther. Trois extractions sont ainsi effectuées.

1) Fourneau. — Loc. cit.

La solution éthérée est séchée sur un mélange des carbonates de sodium et de potassium anhydres, refroidie au-dessous de zéro degré et acidifiée par une liqueur éthérée d'acide chlorhydrique. Le chlorhydrate de l'aminocétone précipite immédiatement; il est essoré, lavé à l'acétone, séché à l'air puis au vide.

On a 15,8 grammes de produit assez soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'acétone et le benzène anhydre, et qui fond à 235-236°.

Plusieurs cristallisations dans un mélange d'alcool absolu et de benzène anhydre ne modifient pas le point de fusion. Le rendement en produit pur est de 62 %.

Analyse du composé F : 235—236°.

1° Dosage du chlore (CHARPENTIER-VOLHARD) :

Prise d'essai : 0,2164 g NO_3 Ag $\frac{N}{10}$ combiné : 8,5 cm³

Cl %	trouvé	13,9
	calculé pour $C_{14}H_{19}ON$, ClH	14,0

2° Dosage acidimétrique en retour :

Nous avons constaté que ce chlorhydrate pouvait être dosé correctement en présence de phénolphtaléine par addition d'un excès de soude N/10 et titration de cet excès avec l'acide sulfurique N/10.

Prise d'essai : 0,6343 g

Volume HONa $\frac{N}{10}$ ..... 10 cm³

Volume SO_4H_2 $\frac{N}{10}$ ..... 7,5 cm³

P. M.	trouvé	253,7
	calculé pour $C_{14}H_{19}ON$, ClH ...	253,5

C'est donc bien le chlorhydrate du (méthylamino -2_2 propylone -2_1) -2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène.

Etude des produits neutres

On pouvait penser que les produits neutres étaient constitués, au moins en grande partie, par de la cétone bromée n'ayant pas réagi sur la méthylamine. Aussi avons-nous mis en présence de ces composés une nouvelle quantité de méthylamine. Cette opération ne donne sensiblement pas d'aminocétone.

Donc ils ne contiennent presque pas de bromocétone.

B. — (MÉTHYLAMINO -2_2 PROPYLONE -2_1) -2 TÉTRAHYDRO -5-6-7-8 NAPHTALÈNE

L'aminocétone s'est montrée suffisamment stable pour pouvoir être isolée et conservée.

Au cours d'une des préparations, au lieu de faire le chlorhydrate sur la solution éthérée, on évapore l'éther au vide et on distille.

A partir de 35 grammes de produit brut on obtient :

10 grammes Eb_2 : 162°, constitués par l'aminocétone,

5 grammes Eb_2 : 210 — 220°.

Le résidu se décompose sous l'action de la chaleur.

a) *Constantes physiques de l'aminocétone*

Elle se présente sous l'aspect d'un liquide huileux jaune orangé.

Eb_2		162°
D_4^{19}		1,0625
n_D^{19}		1,5597
Réfraction moléculaire	observée.....	66,0
	calculée pour $C_{14}H_{19}ON$....	64,6
Viscosité: η_{100}		5,33 ctp.
Tension superficielle γ_{21}		41,2 dynes/cm.
Parachor	trouvé	522
	calculé pour $C_{14}H_{19}ON$.....	529

b) *Dérivés cristallisés*

Nous avons déjà indiqué le *chlorhydrate*, F : 235—236°.

En solution à 1/100 de molécule-gramme par litre, son P_H, mesuré en présence de rouge de méthyle, est de 6,0.

Picrate. — Le picrate est obtenu par action de l'acide picrique sur l'aminocétone, ces deux produits étant en solution éthérée. Le sel précipite. Il est très soluble dans l'alcool, assez soluble dans le benzène, peu soluble dans l'acétone. Après cristallisation dans un mélange alcool-benzène, il apparaît sous la forme de fines paillettes jaune d'or, F : 146°. Une nouvelle cristallisation dans un mélange de benzène et d'acétone ne modifie pas le point de fusion.

Analyse : Dosage d'azote (Dumas).

Subst. = 0,1402 g; V (Azote) = 15,4 cm^3; t = 21°
Ho-f = 745 mm.

N % { trouvé 12,55
calculé pour $C_{20}H_{22}N_4O_8$ 12,55

Phénylglycolate. — L'acide phénylglycolique (d + l), réagissant en solution éthérée sur l'aminocétone, conduit au phénylglycolate qui précipite et qui est purifié dans l'acétone où il est très peu soluble. Après recristallisation dans un mélange de benzène et d'alcool on a de fines aiguilles blanches F : 137°,5.

II. — Hydrogénation du (méthylamino - 2_2 propylone - 2_1) - 2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène

Divers procédés d'hydrogénation ont été mis en œuvre pour essayer d'obtenir les deux alcools prévus par la théorie.

1° Hydrogénation a l'Amalgame de Sodium

A. — Méthodes utilisées

On part de 6,3 grammes (1/40 de molécule) de chlorhydrate de l'aminocétone; la quantité de sodium théoriquement né-

cessaire est de 1,15 grammes. On en prend un grand excès, soit 9 grammes qui sont amalgamés à 55 centimètres cubes de mercure.

On met en présence le chlorhydrate en solution aqueuse et l'amalgame de sodium. On fait arriver ensuite goutte à goutte 80 centimètres cubes d'acide chlorhydrique en solution à 18,2 %, ce qui représente la quantité correspondant au sodium entrant en réaction.

L'opération dure une heure environ. On vérifie que le milieu est bien acide, puis on lave avec un peu d'éther afin d'enlever les produits neutres qui auraient pu se former en cours de réaction. La solution aqueuse, énergiquement refroidie et additionnée de morceaux de glace, est alcalinisée par du carbonate de sodium en grand excès et traitée par l'éther. La liqueur obtenue est séchée, puis neutralisée par de l'acide chlorhydrique en solution éthérée. Le chlorhydrate précipite.

On recueille ainsi 0,45 gramme d'un produit blanc qui fond aux environs de 160°.

Le mauvais rendement constaté nous a incité à modifier les conditions d'opération et d'extraction :

a) La méthode précédente amenait une notable élévation de la température; nous avons alors opéré en maintenant le récipient dans un mélange réfrigérant et en évitant que la température intérieure ne s'élève à plus de 5°.

Après extraction, nous avons obtenu un produit identique au précédent, avec un rendement très voisin.

b) Nous avons refait nos expériences en diminuant la proportion d'amalgame de sodium. Les résultats n'ont pas été meilleurs.

c) Au point de vue de l'extraction : au lieu d'isoler la base, nous nous sommes contenté d'évaporer l'eau sous pression réduite. Le résidu a été traité par l'alcool absolu qui dissout le chlorhydrate de l'amino-alcool et non le chlorure de sodium. Là encore, après évaporation de l'alcool, nous avons retrouvé une faible quantité de chlorhydrate.

En conclusion, de toutes manières, les rendements de l'hydrogénation à l'amalgame de sodium ne dépassent pas 8 à 10 %. On ne retrouve pas de produits polymérisés qui seraient extraits, au moins partiellement, par lavage à l'éther de la solution aqueuse de chlorhydrate.

Il semble qu'il se produise, quelles que soient les conditions, une dégradation avancée de la majeure partie de la molécule.

B. Étude du Produit de Réduction

Nous avons essayé de fractionner le produit de réduction sous la forme de chlorhydrate et sous la forme de base libre. Dans les deux cas, nous n'avons pu parvenir à séparer des composés bien définis. Ce résultat a été obtenu par cristallisation fractionnée de la combinaison picrique.

a. *Essai de fractionnement du chlorhydrate brut F:* 160°

Le produit F : 160° est soluble dans l'alcool et le chloroforme, très peu dans l'acétone et le benzène. On le fait cristalliser, d'une part dans un mélange alcool-benzène, d'autre part dans un mélange acétone-chloroforme. Dans les deux cas on arrive à isoler, en tête de crisallisation, une très petite quantité de produit F : 193°. Le reste ne peut être fractionné.

b. *Essai de fractionnement des produits basiques*

La solution de chlorhydrate F : 160° est traitée par un excès de carbonate de sodium; après extraction à l'éther, on obtient un produit F : 95°, assez soluble dans l'éther, très peu dans l'éther de pétrole. Par cristallisation dans un mélange de ces deux solvants il apparaît en premier lieu quelques cristaux F : 112—113°. Le reste est infractionnable.

c. *Fractionnement de la combinaison picrique*

Ce dérivé s'obtient facilement en traitant une solution de chlorhydrate F : 160° par une solution aqueuse saturée

d'acide picrique. Le sel, essoré, est soumis à la cristallisation fractionnée dans l'alcool, puis dans l'éther absolu, ce qui paraît être le meilleur procédé.

On sépare ainsi, en tête, de petites aiguilles dorées F : 146°, solubles dans l'alcool et l'acétone, très peu solubles dans l'éther. Après quelques portions intermédiaires, on a des microcristaux jaunes s'agglomérant en rosaces, F : 110°, très solubles dans l'alcool, l'éther et l'acétone.

Ces points de fusion ne varient pas après de nouvelles cristallisations dans la ligroïne.

Les proportions sont les suivantes :

Un gramme environ de picrate préparé à partir du chlorhydrate brut F : 160° conduit à 0,3 gramme de sel F : 146° et 0,6 gramme de produit F : 110°, soit sensiblement deux tiers de ce dernier pour un tiers du corps F : 146°. Il est à noter qu'elles sont sensiblement les mêmes pour les diverses expériences indiquées plus haut (1).

1° *Etude du picrate F* : 146°.

Le picrate F : 146° est identique à celui de l'aminocétone. Il conduit, d'autre part, au chlorhydrate de ce composé, qu'on prépare par addition d'acide chlorhydrique en solution éthérée à sa solution acétonique : le chlorhydrate précipite immédiatement ; il est essoré, puis lavé avec de l'éther anhydre afin d'éliminer complètement l'acide picrique. On retrouve ainsi le sel F : 236° déjà identifié comme étant celui de l'aminocétone.

2° *Etude du picrate F:* 110°.

Analyse : Dosage d'azote (Dumas).

Subst. = 0,1008 g; V (Azote) = 11,9 cm³; t. = 24°.
Ho-f. = 742 mm.

N % { trouvé 12,45
calculé pour $C_{20}H_{24}N_4O_8$ 12,50

(1) Voir p. 33.

Le sel F : 110° correspond donc bien au picrate du (méthylamino -2_2 propylol -2_1) -2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène.

3° *Passage du picrate F* : 110° *au chlorhydrate.*

Le picrate est dissous dans l'éther absolu et la solution traitée par une liqueur éthérée d'acide chlorhydrique. Le chlorhydrate est essoré, lavé à l'éther absolu et séché. Il fond à 192—193°.

Recristallisé dans un mélange d'alcool et de benzène, il se présente sous la forme de microcristaux blancs, à peu près insolubles dans l'éther et le benzène, peu solubles dans l'acétone, solubles dans l'alcool et l'eau.

Analyse :

a) Dosage du chlore (CHARPENTIER-VOLHARD).

Prise d'essai : 0,1435 g NO_3Ag N/10 utilisé : 5,5 cm_3.

Cl % { trouvé 13,60
calculé pour $C_{14}H_{21}$ O N, Cl H ... 13,89

b) Dosage acidimétrique.

Comme le chlorhydrate de l'aminocétone, ce composé peut être dosé correctement, en présence de phénolphtaléine, par addition d'un excès de soude N/10 et titration de cet excès par l'acide sulfurique N/10.

Prise d'essai : 0,5632 g Volume de Na OH $\frac{N}{10}$: 10 cm³.

Volume de SO_4H_2 $\frac{N}{10}$: 7,8 cm³.

P. M. { trouvé 256,0
calculé pour $C_{14}H_{21}$ O N, Cl H ... 255,5

P_H. — Le P_H d'une solution de chlorhydrate à 1/100 de molécule-gramme par litre, mesuré en présence de bleu de bromothymol, est de 6,5.

4° *Passage du chlorhydrate F : 193° à l'amino-alcool*

La solution aqueuse du chlorhydrate est saturée de carbonate de sodium en refroidissant fortement et l'amino-alcool est extrait à l'éther dans lequel il est moyennement soluble. Après dessiccation sur le carbonate de sodium, on laisse évaporer l'éther ; on obtient de petites aiguilles blanches qui fondent à 113° et dont le point de fusion reste constant après recristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole.

L'amino-alcool est un peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éther, très soluble dans l'alcool et l'acétone.

En conclusion :

La réduction à l'amalgame de sodium du (méthylamino-2_2 propylone-2_1)-2 tétrahydro-5-6-7-8 naphtalène conduit à un seul amino-alcool avec un rendement extrêmement faible (5 %). On retrouve toujours, malgré les proportions importantes d'hydrogène mis en réaction, une petite quantité (3 à 4 %) de produit non hydrogéné que, seule, la cristallisation fractionnée des combinaisons picriques nous a permis de séparer de l'amino-alcool.

Il semblerait donc qu'il y ait un équilibre entre la proportion d'amino-cétone /amino-alcool et d'amino-alcool /produit dégradé.

2° HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DE L'AMINOCÉTONE EN PRÉSENCE DE PLATINE D'ADAMS ET SCHRINER.

L'aminocétone, en solution dans l'alcool absolu ou l'acide acétique, est introduite dans un ballon rempli de gaz carbonique. On ajoute alors le platine catalytique et le gaz carbonique est déplacé par un courant d'hydrogène. Le ballon, relié à un dispositif indiqué dans un autre mémoire (1), per-

1) R. CALAS. — *Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques, Montpellier*, 1939, 33.

mettant de noter à chaque instant le volume d'hydrogène fixé sous la pression atmosphérique, est agité au moyen d'un agitateur à secousses.

A — *Hydrogénation en milieu alcoolique*

Aminocétone ..... 5 g
Alcool absolu ..... 25 cm_3
Oxyde de platine ..... 1 g

Conditions de l'expérience { Pression atmosphérique : 750 mm. Température : 20°.

Dans ces conditions, le volume d'hydrogène qui doit être fixé est d'environ cinq cent soixante centimètres cubes.

a) Vitesse d'hydrogénation.

Temps en minutes	Hydrogène absorbé en centimètres cubes	Temps en minutes	Hydrogène absorbé en centimètres cubes
0	—	13	300
1	30	14	312
2	60	15	325
3	90	16	338
4	120	17	350
5	145	18	360
6	165	19	370
7	185	20	380
8	210	30	450
9	230	40	490
10	250	50	515
11	270	60	528
12	285	70	535

L'hydrogénation devient ensuite très lente jusqu'à la limite.

b) Étude du produit de réduction.

Le platine éliminé par filtration, l'alcool est distillé sous pression réduite et le produit résiduel est dissous dans l'éther absolu. Par évaporation du solvant il apparaît des cristaux blancs F : 113° (2,5 grammes), très solubles dans l'alcool, assez solubles dans l'éther, très peu dans l'éther de pétrole. Ils donnent un chlorhydrate F : 193° et un picrate F : 110°. On retrouve donc ainsi l'amino-alcool identifié dans le produit de réduction à l'amalgame de sodium.

Sur les queues de cristallisation, qui fondent vers 109—110°, on fait agir l'acide picrique en solution éthérée et l'on retrouve uniquement, par recristallisation, le picrate F : 110°.

On peut donc affirmer que cette hydrogénation conduit à un seul et même (méthylamino - 2_2 propylol 2_1) - 2 tétrahydro-5-6-7-8 naphtalène F : 113°.

Le rendement en amino-alcool est de 60 %.

B — *Hydrogénation en milieu acétique*

Aminocétone	5 g
Acide acétique	25 cm_3
Oxyde de platine	1 g

Conditions de l'expérience { pression atmosphérique : 750 mm. ; température : 20°

a) Vitesse d'hydrogénation.

Temps en minutes	Hydrogène absorbé en centimètres cubes	Temps en minutes	Hydrogène absorbé en centimètres cubes
0	—	5	150
1	30	6	170
2	65	7	190
3	100	8	210
4	130	9	230

Temps en minutes	Hydrogène absorbé en centimètres cubes	Temps en minutes	Hydrogène absorbé on centimètres cubes
10	245	19	350
11	260	20	360
12	271	21	370
13	282	22	375
14	295	28	415
15	310	33	450
16	320	39	470
17	330	50	515
18	340	67	550

b) Étude du produit de réduction.

Après filtration, l'acide acétique en excès est distillé sous pression réduite; le résidu est repris par l'eau, refroidi énergiquement et alcalinisé par du carbonate de sodium. On extrait à l'éther qui abandonne par évaporation un produit huileux. Sur celui-ci on fait agir l'acide chlorhydrique en solution éthérée; des cristaux F : 193° apparaissent, donnant, par saponification, l'amino-alcool F : 113°, et, par action de l'acide picrique, le sel F : 110°. L'amino-alcool est donc le même que celui obtenu par hydrogénation en milieu alcoolique.

3° HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DU CHLORHYDRATE DE L'AMINOCÉTONE EN PRÉSENCE DE PLATINE DE LŒW.

Chlorhydrate de l'aminocétone .. 5,85 g
Alcool à 95° ..... q. s. pour dissoudre
Noir de platine ..... 3,5 g

On agite à la température ordinaire en présence d'hydrogène sous une pression d'une et demie à deux atmosphères. Il est difficile, dans ce cas, de suivre avec précision la vitesse de l'hydrogénation qui s'effectue lentement.

La fixation de la quantité théorique d'hydrogène demande six heures.

Le chlorhydrate du produit de réduction, moins soluble que celui de l'aminocétone, précipite en partie ; on ajoute de l'alcool pour tout dissoudre et on essore le noir de platine.

Le filtrat abandonne, après évaporation de l'alcool sous pression réduite, des cristaux blancs qui fondent à 185°. On les purifie par cristallisation dans l'acétone bouillante. Le point de fusion s'élève à 193° pour la majeure partie du produit.

Sur les queues, légèrement huileuses, on fait le picrate qui fond à 110° après recristallisation dans l'éther.

Ces deux sels correspondent à l'amino-alcool F : 113°, déjà identifié.

L'hydrogénation catalytique du chlorhydrate de l'aminocétone en présence du noir de platine de LŒW conduit donc à un seul et même corps identique à celui obtenu par les autres procédés de réduction. Le rendement est de 60 %.

III. — Étude du (méthylamino - 2_2 propylol - 2_1) - 2 tétrahydro - 5 -6 -7 -8 naphtalène F: 113°

Nous ne répéterons pas ici les caractères de l'amino-alcool isolé ainsi que ceux des sels qui ont été indiqués au cours de l'exposé précédent.

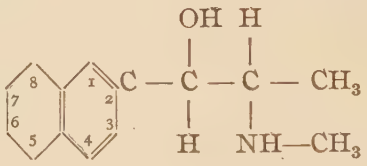
Nous émettrons seulement une hypothèse sur la structure stéréochimique de ce produit et nous montrerons qu'il a résisté aux diverses tentatives d'isomérisation.

1° Structure du (méthylamino -2_2 Propylol -2_1) -2 Tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène F : 113°

Nous avons vu, dans le premier chapitre, quelles considérations faisaient attribuer à l'éphédrine la structure trans et à la pseudo-éphédrine la forme cis.

Par analogie, nous pouvons émettre une hypothèse sur la structure du composé obtenu. Cependant, dans le cas envisagé, le problème se complique du fait que les divers procédés de réduction donnent un seul stéréoisomère.

Nous constatons que l'hydrogénation au platine qui, en série benzénique, conduit à l'éphédrine, donne ici l'amino-alcool, avec un très bon rendement : on peut donc admettre que l'on obtient l'isomère correspondant à l'éphédrine, c'est-à-dire, la forme trans.



A l'encontre de cette hypothèse il faut noter, si l'on considère l'hydrogénation à l'amalgame de sodium, qu'en série benzénique ce procédé donne surtout la pseudo-éphédrine mélangée à une faible quantité d'éphédrine, alors que, dans le cas envisagé, nous retrouvons l'amino-alcool déjà identifié par hydrogénation en présence de platine catalytique. Mais, à cause de la faiblesse du rendement, nous pouvons nous ranger à notre première hypothèse, car il est permis de penser que l'un des stéréoisomères n'est pas stable dans les conditions de l'expérience.

2° Essai d'isomérisation de l'Amino-alcool F : 113°

Un premier essai a été effectué en chauffant 2 grammes du chlorhydrate en tube scellé, à 100°, en présence de 20 grammes de solution d'acide chlorhydrique à 25 %.

Au bout de 12 heures l'eau est évaporée sous pression réduite. Le résidu est fortement huileux; pour le purifier on le transforme en picrate qui, par cristallisation dans l'éther absolu, donne uniquement des cristaux F : 110°, correspondant à l'amino-alcool initial. On remarque d'autre part que la majeure partie du produit a été détruite en cours d'opération.

On recommence en modifiant la concentration de l'acide chlorhydrique : 4 grammes de chlorhydrate sont ainsi chauffés à 100° en tube scellé, en présence de 40 grammes de solution chlorhydrique à 10 % pendant 12 heures.

La solution abandonne, par évaporation sous pression réduite, quelques décigrammes d'un produit qui correspond au chlorhydrate initial.

En conclusion, contrairement à ce que l'on observe dans le cas de l'éphédrine, un chauffage prolongé en présence d'acide chlorhydrique n'amène pas l'isomérisation de l'amino-alcool, mais la destruction de la plus grande partie du produit.

CHAPITRE III

(MÉTHYLAMINO -1_2 PROPYLOL -1_1) -1 NAPHTALÈNE CIS ET TRANS

Les deux (méthylamino - 1_2 propylol-1_1) - 1 naphtalène stéréoisomères prévus par la théorie ont pu être préparés.

Nous suivrons, au cours de cet exposé, un ordre analogue à celui du chapitre précédent : obtention du (méthylamino-1_2 propylone-1_1)-1 naphtalène, hydrogénation de la cétone aminée et séparation des produits de réduction, étude des amino-alcools obtenus, essais d'isomérisation de l'un d'eux.

La matière première est ici le propylone-1_1 naphtalène. Des quantités importantes de ce composé nous ayant été nécessaires, nous avons repris l'étude de sa préparation et examiné ses constantes physiques dont la plupart n'avaient pas été indiquées avant notre travail.

I. — (Méthylamino -1_2 propylone -1_1) -1 naphtalène

On prépare le propylone-1_1 naphtalène qui est soumis à l'action du brome; la cétone bromée est condensée avec la méthylamine.

1° PROPYLONE -1_1 NAPHTALÈNE.

A. PRÉPARATION

On a pensé, tout d'abord, à obtenir les cétones naphtaléniques par action des chlorures d'acide sur le naphtalène

en présence de chlorure d'aluminium suivant le procédé de FRIEDEL et CRAFTS.

Mais ici la fixation de la fonction cétonique peut s'effectuer en position 1 ou 2 par rapport au noyau et dans tous les cas on arrive à un mélange des deux isomères.

Ce résultat a été constaté pour la première fois par ROUX (1) à propos de l'obtention des naphtylméthyl-cétones, alors que, dans cette même préparation, CLAUS et FEIST (2) pensaient qu'il se formait seulement le dérivé 1-naphtalénique. Plus tard CLAUS et TERSTEGEN (3) indiquent qu'en opérant à chaud il apparaît principalement l'isomère en 1, alors qu'à froid on arrive surtout au composé en 2; ils n'obtiennent d'ailleurs aucun de ces deux corps à l'état pur. ROUSSET (4) règle enfin la question en séparant les combinaisons picriques des deux formes dans le produit de réaction.

Cet auteur obtient ainsi pour la première fois le propylone-1_1 naphtalène à l'état pur, mais les difficultés de séparation ne font pas de cette méthode un procédé de choix pour la préparation de quantités importantes de ce produit.

Aussi en 1935, HARTUNG, MUNCH et CROSSLEY (5) ont-ils recours, pour cette synthèse, au procédé général indiqué par BLAISE pour la préparation des cétones : action des nitriles sur les organo-magnésiens. Ils obtiennent ainsi, avec un rendement de 68 %, à partir du bromure de 1-naphtyl magnésium et du propionitrile le propylone-1_1 naphtalène, d'ailleurs assez impur si l'on en juge par le point d'ébullition qu'ils indiquent : Eb_8 : 166—169°.

En 1939 BLICKE et MAXWELL (6) reprennent cette préparation et obtiennent, avec un rendement de 52 %, une cétone Eb_{12} : 171—174°.

1) ROUX. — *J. Phys. Chim.*, 1887, 6e série, **12**, 289.
2) CLAUSS et FEIST. — *Ber.*, 1886, **19**, 3180.
3) CLAUS et TERSTEGEN. — *J. prakt. Chem.*, 1890, **42**, 517.
4) ROUSSET. — *Bull. Soc. Chim.*, 1896, **16**, 58 et 1897, **17**, 313.
5) Loc. cit.
6) BLICKE et MAXWELL. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 1780, 1782.

Nous avons, finalement, adopté ce procédé après avoir étudié l'obtention du propylone-1_1 naphtalène à partir du chlorure de propionyle et du bromure de 1-naphtyl-magnésium (1).

1° *Action du chlorure de propionyle sur le bromure de 1-naphtyl-magnésium.*

L'action des chlorures d'acides sur les organo-magnésiens, à basse température (— 10° environ), conduit en général aux cétones, avec des rendements très variables suivant les corps mis en présence. Ce mode de préparation donne surtout de bons résultats lorsque l'organo-magnésien appartient à la série hydroaromatique.

Cependant Acree et ses collaborateurs (2) ont obtenu avec un bon rendement la 1-naphtylphényl-cétone à partir du bromure de 1-naphtyl-magnésium et du chlorure de benzoyle. Il nous a donc paru intéressant d'essayer la préparation du propylone-1_1 naphtalène par action du chlorure de propionyle sur le bromure de 1-naphtyl-magnésium.

On amène à une température de — 10°, 18 grammes de chlorure de propionyle, soit la quantité correspondant à un cinquième de molécule, et on ajoute lentement, en évitant toute élévation de température, du bromure de 1-naphtyl-magnésium en solution éthérée, préparé par ailleurs à partir de 4,8 grammes de magnésium et de 45 grammes de 1-bromo-naphtalène, c'est-à-dire un peu plus d'un cinquième de molécule-gramme.

Après un repos de 12 heures, on décompose par la glace et on agite avec de l'éther; la solution éthérée est lavée à la soude à 10 %, puis à l'eau, et séchée. Par évaporation de l'éther, elle abandonne 38 grammes d'un produit qui est fractionné sous pression réduite.

1) Mlle Cauquil et Calas. — *Bull. Soc. Chim.*, 1942, **9**, 252.
2) Acree. — *Ber.*, 1904, **37**, 625-628.

Après plusieurs tours de distillation on arrive à séparer 10 grammes de produit Eb_{11} : 165° qui est la 1-naphtyléthylcétone comme le prouve sa transformation en oxime, F : 57-58° après recristallisation dans la ligroïne.

On obtient donc bien par cette voie le propylone-1_1 naphtalène mais le rendement est seulement de 72 % et n'a jamais dépassé cette valeur au cours des divers essais.

2° Action du propionitrile sur le bromure de 1-naphtylmagnésium.

On prépare la quantité d'organo-magnésien correspondant à un cinquième de la molécule-gramme, comme il a été indiqué au paragraphe précédent, et on ajoute lentement le propionitrile en proportion équimoléculaire soit 11 grammes. Le produit de réaction est chauffé au bain-marie pendant 3 heures, puis refroidi dans le mélange glace et sel et traité en présence de glace par de l'acide sulfurique à 30 %. La cétimine est ainsi transformée en cétone qui est extraite à l'éther; la solution éthérée, séchée sur du sulfate de sodium, abandonne, par évaporation du solvant, 39 grammes d'un produit qui est fractionné par distillation sous pression réduite.

On sépare ainsi :

Naphtalène	8 g
Produit Eb_{15} : 150-175°	26 g
Queues indistillables	5 g

Le produit intermédiaire est redistillé deux fois; on retire finalement 16 grammes d'un corps Eb_{10} : 165°, qui est le propylone-1_1 naphtalène. Le rendement est de 44 %.

De nouveaux essais ont été effectués en vue d'améliorer le rendement; au lieu de mettre en présence des quantités équimoléculaires de propionitrile et d'organo-magnésien, on

utilise un excès de ce dernier, soit la moitié en plus de la proportion théorique.

A partir de 11 grammes de propionitrile on obtient 19 grammes de propylone-I_1 naphtalène, Eb_{10} : 165°. Le rendement est de 52 %, analogue à celui indiqué par Blicke et Maxwell, mais calculé ici en produit pur distillant sous un degré.

B. Propriétés du Propylone -I_1 naphtalène

Cette cétone se présente sous l'aspect d'un liquide jaune très clair d'odeur naphtalénique. Ses constantes physiques sont les suivantes :

Eb_{11} : 165°
D_4^{20} : 1,1135
n_D^{20} : 1,6133

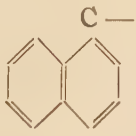
R.M { observée 57,5
calculée pour $C_{13}H_{12}O$ 55,5

Viscosité η_{21} : 10,4 ctp.

Tension superficielle γ_{20} : 45,1 dynes/cm.

Parachor { observé 432
calculé pour $C_{13}H_{12}O$ 438

2° (Bromo -I_2 Propylone -I_1)-1 naphtalène.



$C — CO — CHBr — CH_3$

A. Préparation.

On introduit dans un ballon :

Propylone-I_1 naphtalène..... 18,4 g
Benzène anhydre ..... 40 cm³

et l'on fait arriver très lentement 16 grammes de brome en solution benzénique. Après avoir laissé reposer 12 heures, on fait passer un courant de gaz carbonique qui chasse l'acide bromhydrique en solution. Le benzène est ensuite distillé sous pression réduite; il abandonne un produit légèrement coloré en jaune, fondant à 80—82°, peu soluble dans l'alcool, soluble dans l'acétone.

Après recristallisation dans un mélange de ces deux solvants, la cétone bromée se présente sous la forme de petites aiguilles blanches, F: 86°, très irritantes pour les muqueuses.

Le rendement est sensiblement quantitatif.

B. Analyse.

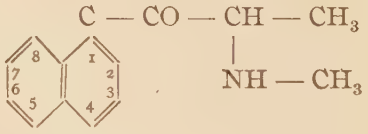
Dosage du Brome (Méthode de Stepanow).

Prise d'essai : 0,1650 g NO_3Ag N/10 utilisé : 6,2 cm_3.

Br % { trouvé 30,4
calculé pour C_{13} H_{11} O Br. 30,0

Le (bromo-I_2 propylone -I_1)-1 naphtalène distille avec forte décomposition à 205° sous une pression de 16 millimètres.

3° (Méthylamino - I_2 propylone - I_1) - 1 naphtalène.



A. préparation

Le (méthylamino - I_2 propylone - I_1) - 1 naphtalène a été obtenu d'une manière quasi-identique à celle indiquée pour le (méthylamino - 2_2 propylone - 2_1) - 2 tétrahydro-5-6-7-8 naphtalène; mais ici les difficultés d'ordre pratique ont été beaucoup plus importantes du fait de l'altérabilité particulière de la cétone aminée.

18,4 grammes de (bromo-I_2 propylone - I_1) -1 naphtalène sont recouverts de 40 centimètre cubes de benzène anhydre et refroidis; on ajoute ensuite 9,3 grammes de méthylamine

en solution benzénique à 8 % et l'on agite jusqu'à dissolution de la cétone bromée. Après un repos de 12 heures, le bromhydrate de méthylamine est essoré et l'on pratique l'extraction de l'aminocétone.

Il est préférable de ne pas distiller le benzène afin d'éviter toute élévation de température; la liqueur benzénique, fortement refroidie, est traitée par de l'acide chlorhydrique à 20 % et l'on sépare la partie aqueuse. Cette solution est lavée plusieurs fois à l'éther, afin de la débarrasser entièrement des combinaisons neutres, puis refroidie dans le mélange glace et sel et saturée de carbonate de sodium.

On extrait à l'éther, sèche sur les carbonates de potassium et de sodium et on précipite le chlorhydrate par une solution éthérée d'acide chlorhydrique, toujours en refroidissant énergiquement.

Le précipité est un peu huileux et ne peut s'essorer; on le traite par l'acétone dans laquelle il se délite bien et l'on essore.

En définitive, on a quinze grammes d'un produit blanc jaunâtre qui fond à 208°, à peu près insoluble dans le benzène et l'acétone, moyennement soluble dans l'alcool absolu.

Après recristallisation dans un mélange de benzène et d'alcool absolu il se présente sous l'aspect de microcristaux blancs F : 217-218°.

Le rendement est de 60 %.

Il est à noter que, pendant plusieurs mois, nous n'avons pu obtenir ce produit. La mise en présence des solutions éthérées d'acide chlorhydrique et d'aminocétone, nous conduisait régulièrement à un précipité huileux s'altérant très rapidement. Comme les autres sels essayés étaient également huileux, une purification de l'aminocétone paraissait donc impossible puisque ce composé était instable à l'état libre.

Finalement nous nous sommes rendu compte que l'éther commercial, utilisé pour l'extraction, contenait une assez forte proportion d'alcool; celui-ci empêchait la cristallisation du chlorhydrate qui restait enrobé dans des produits huileux altérés, s'opposant à toute purification.

Il est donc important pour cette préparation d'éviter toute présence d'alcool.

Nous insistons d'autre part sur les précautions à prendre en cours d'extraction pour éviter tout échauffement, le (méthylamino -1_2 propylone -1_1) -1 naphtalène, comme en général tous les dérivés 1 - naphtaléniques, étant nettement plus altérables que ses homologues en position 2, dans la série du naphtalène et du tétrahydro-naphtalène.

B. Propriétés

Comme nous venons de l'indiquer le (méthylamino -1_2 propylone -1_1) -1 naphtalène est très altérable. Par distillation sous pression réduite cette amino-cétone est entièrement décomposée.

Cependant elle donne quelques dérivés bien cristallisés et stables.

Nous avons obtenu le chlorhydrate et le picrate.

Chlorhydrate F : 217-218°.

Ses caractères ont été exposés au paragraphe précédent.

Analyse : Dosage du chlore (Charpentier-Volhard).

Prise d'essai : 0,1666 g NO_3Ag N/10 utilisé : 6,72 cm_3.

Cl % { trouvé 14,3
calculé pour $C_{14}H_{15}NO, ClH$ .. 14,2

P_H. — Le P_H d'une solution de chlorhydrate à 1/100 de molécule-gramme par litre, mesuré en présence de bleu de bromothymol ou de rouge de méthyle, est égal à 6,0.

Picrate.

Par action d'une solution aqueuse saturée d'acide picrique sur la solution aqueuse de chlorhydrate on obtient le picrate, très peu soluble dans l'eau et dans l'alcool froid, assez soluble dans l'alcool chaud, soluble dans l'acétone.

Recristallisé dans l'alcool, il se présente sous la forme d'aiguilles jaunes fondant à 175°.

Analyse : Dosage d'azote (DUMAS).

Subst. = 0,1708 g; V (azote) = 19,2 cm^3; t = 22°.
Ho - f = 742 mm.

N % { trouvé 12,70
calculé pour $C_{20} H_{18} N_4 O_8$ 12,66

II. — Hydrogénation du (méthylamino -1_2 propylone -1_1) -1 naphtalène

1° Hydrogénation a l'Amalgame de Sodium.

On met en présence 5,85 grammes de chlorhydrate du (méthylamino -1_2 propylone -1_1) -1 naphtalène en solution aqueuse saturée et de l'amalgame de sodium préparé à partir de 4,5 grammes de sodium et 27,5 centimètres cubes de mercure. On ajoute petit à petit et en agitant constamment une solution de 20 grammes d'acide chlorhydrique à 38 % dans 100 centimètres cubes d'eau.

Après séparation du mercure, la liqueur est refroidie énergiquement, saturée de carbonate de sodium et agitée avec de l'éther. La solution éthérée, refroidie, est traitée par de l'acide chlorhydrique également en solution éthérée. Il précipite un produit blanc en quantité tellement faible qu'il ne peut être étudié.

Divers essais effectués en modifiant les conditions de réaction et d'extraction donnent des résultats analogues. On peut donc conclure que ce procédé de réduction ne peut être utilisé dans le cas envisagé.

2° Hydrogénation en présence de platine d'Adams et Schriner.

Plusieurs opérations ont été faites à partir du (méthylamino -1_2 propylone -1_1) -1 naphtalène en solution dans l'alcool absolu.

5,85 grammes du chlorhydrate de l'aminocétone sont dissous dans le minimum d'alcool absolu et la solution, fortement refroidie, additionnée de potasse en morceaux ou agitée avec du carbonate de potassium. On filtre pour éliminer le chlorure de potassium. La liqueur alcoolique est ensuite introduite dans l'appareil à hydrogénation.

Il est à noter que cette cétone se carbonate très rapidement.

On ne peut donc suivre exactement le procédé indiqué au chapitre précédent. Le gaz carbonique qui a servi à éliminer l'air de l'appareil doit être déplacé par l'hydrogène avant l'introduction de la solution alcoolique de l'aminocétone; cette opération est effectuée rapidement sous légère pression d'hydrogène.

Le volume théorique de ce gaz est absorbé après 2 heures d'agitation sous la pression atmosphérique. On filtre alors pour éliminer le platine puis on évapore l'alcool au vide. Le produit reste huileux. On le reprend par l'éther absolu et on l'additionne d'une solution éthérée d'acide chlorhydrique; il précipite un composé huileux, à l'aspect fortement altéré, au sein duquel s'organisent finalement quelques cristaux qui sont traités par l'acétone dans laquelle ils ne se dissolvent pas. On obtient ainsi quelques décigrammes d'un produit qui se présente, après recristallisation dans l'alcool, sous la forme de microcristaux blancs fondant à 310° (projection) et dont le point de fusion n'est pas modifié par de nouvelles cristallisations.

La liqueur mère ne peut être purifiée.

Des essais d'hydrogénation en milieu acéto-alcoolique permettent d'arriver au même composé. Le rendement est aussi faible.

Le sel F : 310° est le chlorhydrate d'un (méthylamino -1_2 propylol -1_1)-1 naphtalène, ainsi que le montre l'analyse indiquée plus loin. Il est à peu près insoluble dans le chloroforme, le benzène et l'acétone, très peu soluble dans l'alcool et dans l'eau. On vérifie que l'on a affaire à un corps pur en le transformant en picrate selon la technique déjà donnée dans

le chapitre précédent. Le sel obtenu, qui fond à 194—195°, ne peut être fractionné quel que soit le solvant utilisé.

En conclusion, l'hydrogénation catalytique du (méthylamino -I_2 propylone -I_1)-1 naphtalène, permet d'isoler sous la forme de chlorhydrate une très faible quantité d'un seul amino-alcool. Nous pensons que l'insignifiance du rendement est due à l'instabilité de l'aminocétone ou de l'amino-alcool qui se décomposent vraisemblablement au cours de l'hydrogénation.

3° Hydrogénation en présence de platine de Lœw.

On dissout 5,85 grammes de chlorhydrate de (méthylamino -I_2 propylone -I_1)-1 naphtalène dans la quantité suffisante d'alcool additionnée de quelques gouttes d'eau pour faciliter la dissolution et l'on agite en présence de 3,5 grammes de noir de platine de Lœw sous une pression de 1,5 à 2 atmosphères.

Au bout de 4 heures, l'hydrogénation est terminée et l'on observe l'apparition d'un précipité qui se redissout lorsqu'on ajoute de l'alcool. Après séparation du platine, le solvant est évaporé sous pression réduite ; il reste un produit qui fond à une température voisine de 130°. Ce composé est traité à l'ébullition par le chloroforme qui en dissout la plus grande partie.

Le résidu (0,4 gramme) fond à 310° (projection). Il est identique à celui obtenu au cours de l'hydrogénation au platine d'Adams et Schriner.

La solution chloroformique abandonne par évaporation du solvant un produit qui fond à 132°. On le fait recristalliser plusieurs fois dans l'acétone et l'on sépare un composé F : 187—188° peu soluble dans l'acétone froide, soluble dans l'eau et l'alcool, très soluble dans le chloroforme, qui est, comme le montre l'analyse indiquée plus loin, le chlorhydrate d'un (méthylamino -I_2 propylol -I_1)-1 naphtalène. Sa pureté est confirmée par sa transformation en picrate, F : 195°, qui résiste à toute tentative de fractionnement.

En conclusion, l'hydrogénation du chlorhydrate du (méthylamino -1_2 propylone -1_1)-1 naphtalène en présence du noir de platine de LŒW conduit à un mélange de chlorhydrates des amino-alcools stéréoisomères correspondants, l'un, F : 310°, se formant en très faible proportion, l'autre, F : 187—188°, en quantité importante.

Le rendement total en amino-alcools ne dépasse pas 50 %.

III.— (Méthylamino -1_2 propylol -1_1) -1 naphtalène cis et trans.

En présence des deux chlorhydrates F : 310° et F : 187—188°, le problème se pose de savoir quel est l'isomère cis et quel est l'isomère trans.

L'hydrogénation catalytique du chlorhydrate de l'aminocétone, effectuée dans des conditions identiques à celles qui permettent d'obtenir en série benzénique le chlorhydrate d'éphédrine donne en forte proportion le sel F : 187—188° On pourrait donc penser que ce dérivé est l'homologue du sel d'éphédrine, c'est-à-dire l'isomère trans.

Mais il est d'autre part nettement plus soluble que son isomère dans les divers solvants. En particulier les différences deviennent très accentuées en présence de chloroforme dans lequel il est très soluble à froid, le sel F : 310° ne se dissolvant pratiquement pas, même à l'ébullition.

Une telle différence, si l'on se rappelle que le chlorhydrate d'éphédrine est 53 fois plus soluble dans le chloroforme que son isomère (1), permet d'attribuer avec vraisemblance au sel F : 310° la structure du chlorhydrate d'éphédrine, c'est-à-dire la forme trans, le produit F : 187—188° étant le dérivé cis.

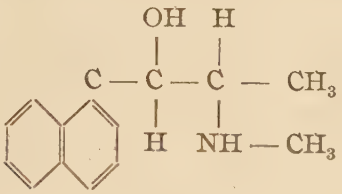
Nous verrons d'autre part que le point de fusion de l'amino-alcool correspondant au chlorhydrate F : 187—188° est plus

1) Voir p. 21.

élevé que celui de son isomère. Ceci est un argument en faveur de sa structure *cis*, comme il a été indiqué dans le cas des homologues benzéniques.

A partir des chlorhydrates on prépare les bases correspondantes.

1° (MÉTHYLAMINO -I_2 PROPYLOL -I_1)-I NAPHTALÈNE TRANS.



La solution aqueuse du chlorhydrate F : 310°, fortement refroidie, est saturée de carbonate de sodium et agitée avec de l'éther. La couche éthérée, séchée sur du carbonate de sodium, abandonne par évaporation l'amino-alcool, très soluble dans l'acétone, soluble dans l'éther, à peu près insoluble dans l'éther de pétrole.

Par cristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther de pétrole on obtient de fines et longues aiguilles F : 102—103°.

Chlorhydrate F : 310°.

Ses caractères ont déjà été indiqués.

Analyse : — Dosage du chlore (CHARPENTIER-VOLHARD).

Prise d'essai : 0,17 g NO_3 Ag N/10 utilisé : 6,7 cm_3.

Cl % { trouvé 14,0
calculé pour $C_{14}H_{17}ON$, Cl H.... 14,1

P_H. — Le P_H de sa solution à 1/100 de molécule-gramme par litre, mesuré en présence de bleu de bromothymol, est de 6,1.

Une telle solution étant presque saturée, de nouveaux essais ont été effectués sur une liqueur contenant 4/1000 de molécule-gramme par litre. Le P_H est alors égal à 6,6.

Picrate F : 194 — 195°.

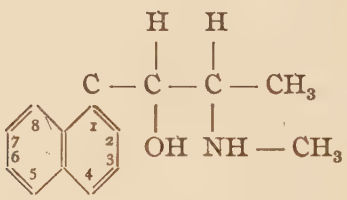
Après recristallisation dans l'alcool il se présente sous la forme de petites aiguilles jaunes, à peu près insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et l'acétone.

Analyse : Dosage d'azote (DUMAS).

Subst. = 0,1828 g; V (azote) = 18,5 cm^3; t. = 20°.
Ho - f = 740 mm.

N % { trouvé 12,58
calculé pour $C_{20}H_{20}N_4O_8$ 12,60

2° (MÉTHYLAMINO -I_2 PROPYLOL -I_1) -I NAPHTALÈNE CIS.



L'amino-alcool est libéré à partir du chlorhydrate F : 187—188° par le même procédé que pour son isomère. Il est assez soluble dans l'éther, très soluble dans l'acétone, à peu près insoluble dans l'éther de pétrole.

Mis en solution dans un mélange acétone-éther de pétrole, il laisse déposer par évaporation des petites paillettes nacrées, F : 127°, s'altérant assez facilement.

Chlorhydrate F : 187—188°.

Ses caractères ont été donnés plus haut.

Analyse : Dosage du chlore (CHARPENTIER-VOLHARD).

Prise d'essai : 0,200 g NO_3 Ag N/10 utilisé : 4,8 cm_3.

Cl % { trouvé 14,2
calculé pour $C_{14} H_{17} ON, Cl H$ ... 14,1

P_H. — Sa solution à 1/100 de molécule-gramme par litre a un P_H égal à 6,5.

Afin de pouvoir comparer cette valeur avec celle trouvée pour son isomère, nous avons effectué des mesures sur la solution à 4/1000 de molécule-gramme par litre. Le P_H est alors de 6,6.

Picrate F : 95°.

Il cristallise dans l'alcool dilué en petites aiguilles jaunes, presque insolubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool et l'acétone.

Analyse : Dosage d'azote (DUMAS).
Subst. = 0,1559 g; V (azote) = 17,2 cm^3; t = 22°.
Ho — f = 744 mm.

N % { trouvé 12,50
calculé pour $C_{20} H_{20} N_4 O_8$ 12,61

3° ESSAI D'ISOMÉRISATION

Nous avons essayé d'isomériser le chlorhydrate F : 187—188° de l'amino-alcool *cis* dont nous avons pu préparer une certaine quantité.

On opère dans des conditions analogues à celles exposées au chapitre II pour l'homologue tétrahydro-naphtalénique : 2 grammes de chlorhydrate sont chauffés pendant 15 heures à 100° en présence de 20 grammes de solution d'acide chlorhydrique à 10 %. Après refroidissement, la base est mise en liberté par du carbonate de sodium, extraite à l'éther et transformée en chlorhydrate au moyen d'une solution éthérée d'acide chlorhydrique. On obtient ainsi une très faible quantité de produit qui fond, après cristallisation dans l'acétone bouillante, à 188°.

L'isomérisation n'ayant pas lieu dans ces conditions, on a effectué un deuxième essai avec de l'acide chlorhydrique à 25 %. Après un chauffage de 15 heures à 100°, le liquide refroidi contient des huiles qui ne se solidifient pas après concentration dans le vide. L'extraction de la base libre conduit à des huiles brunes qui ne cristallisent pas.

L'isomérisation du dérivé 1- naphtalénique n'a donc pu être obtenue.

CHAPITRE IV

(MÉTHYLAMINO-2_2 PROPYLOL-2_1)-2 NAPHTALÈNE

Un seul (méthylamino-2_2 propylol-2_1)-2 naphtalène, correspondant vraisemblablement à l'isomère *trans*, a été obtenu dans les diverses conditions de synthèse envisagées.

Nos résultats seront ainsi exposés : préparation du (méthylamino-2_2 propylone 2_1) -2 naphtalène, hydrogénation de la cétone aminée, étude et tentative d'isomérisation de l'amino-alcool obtenu.

I. — (Méthylamino -2_2 propylol -2_1) -2 naphtalène

La matière première est ici le propylone-2_1 naphtalène qui est bromé puis soumis à l'action de la méthylamine.

1° PROPYLONE -2_1 NAPHTALÈNE.

L'action du chlorure de propionyle sur le naphtalène en présence de chlorure d'aluminium, selon le procédé de FRIEDEL et CRAFTS, n'est pas un moyen pratique pour l'obtention du propylone-2_1 naphtalène. Comme nous l'avons déjà vu (1) il apparaît alors toujours mélangé à son isomère en position 1 et la séparation, mise au point par ROUSSET (2), est assez difficile.

Cette cétone a été, d'autre part, préparée par HARTUNG et ses collaborateurs (3) en faisant réagir le propionitrile sur le bromure de 2-naphtyl magnésium. Cette méthode est

1) Voir p. 46.
2) Loc. cit.
3) Loc. cit.

excellente mais nécessite la préparation, assez compliquée, du bromo-2 naphtalène.

Nous avons préféré pratiquer la déshydrogénation du (méthylamino-2_2 propylone-2_1)-2 tétrahydro-5-6-7-8 naphtalène, selon la technique de BARBOT (1).

Déshydrogénation du propylone -2_1 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène.

On met en présence 37,6 grammes, soit un cinquième de molécule-gramme, de propylone -2_1 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène et 17 grammes de soufre, c'est-à-dire une quantité supérieure à celle exigée par la théorie (12,8 grammes). Le mélange est chauffé à une température de 220 à 230° et constamment agité. On fait arriver l'hydrogène sulfuré dans une solution de soude et on règle la température de telle manière que le dégagement soit très lent.

L'opération est terminée au bout de deux heures. Afin d'éliminer les produits sulfurés on fait alors bouillir une demi-heure le mélange avec une solution de soude à 10 %, puis on extrait au benzène. La solution benzénique, lavée à l'eau puis séchée sur du sulfate de soude anhydre, abandonne, par évaporation du solvant, un produit brun qui, distillé sous pression réduite, donne 24 grammes de propylone -2_1 naphtalène Eb_{17} : 177—178°; il se prend en masse immédiatement sous la forme d'un produit blanc jaunâtre F : 53—54°. Par cristallisation dans l'alcool à 95°, on obtient des microcristaux blancs F : 59°.

Le rendement est de 67 %, analogue à celui de BARBOT (70 %) (2).

1) BARBOT. — *Bull. Soc. Chim.*, 1930, **47**, 1314.
2) Il est à noter que cet auteur utilise seulement la quantité de soufre prévue par la théorie, or, dans ce cas, nous avons toujours obtenu des rendements plus faibles.

Le propylone-2_1 naphtalène est assez soluble dans l'alcool, très soluble dans l'acétone et l'éther.

L'oxime fond à 133° après recristallisation dans l'alcool.

2° (Bromo -2_2 propylone -2_1)-2 naphtalène.

$C - CO - CHBr - CH_3$

La préparation est effectuée selon la manière indiquée pour les bromocétones déjà étudiées. Les quantités mises en jeu sont les suivantes :

Propylone-2_1 naphtalène	18,4 g
Brome	16 g
Benzène anhydre	70 cm³

Par évaporation du benzène on obtient, avec un rendement sensiblement quantitatif, la cétone bromée, peu soluble dans l'alcool, soluble dans l'acétone. Recristallisée dans le mélange de ces deux solvants, elle se présente sous la forme de microcristaux blancs qui fondent à 79°.

Analyse. Dosage du brome (méthode de Stepanow).

Prise d'essai : 0,1332 g NO_3Ag N/10 utilisé : 5,1 cm³.

Br %	trouvé	30,1
	calculé pour $C_{13}H_{11}OBr$	30,4

3° (Méthylamino -2_2 propylone -2_1)-2 naphtalène.

A. préparation

(Bromo-2_2 propylone -2_1)-2 naphtalène	26,3 g
Benzène anhydre	50 cm³
Méthylamine	9,3 g en solution benzénique à 8 %.

Le mode opératoire est le même que pour la préparation de l'isomère en position 1.

L'extraction, effectuée avec les précautions habituelles, nous donne : d'une part 4,3 grammes de produits neutres formés surtout de composés polymérisés et à peu près exempts de cétone bromée, d'autre part 16,5 grammes du chlorhydrate de l'aminocétone, assez soluble dans l'alcool, à peu près insoluble dans le benzène et l'acétone. Recristallisé dans le mélange alcool-benzène, il donne des microcristaux blancs F : 181°.

Le rendement en chlorhydrate pur est de 66 %.

B. Propriétés

L'aminocétone a été isolée à partir de son chlorhydrate. Elle se présente sous la forme d'un produit huileux s'altérant assez rapidement et entièrement décomposée par distillation, même sous pression réduite. Elle a été caractérisée au moyen de ses sels.

Chlorhydrate.

Ses caractères sont indiqués plus haut.

P_H. — En solution à 1/100 de molécule gramme par litre, son P_H, mesuré en présence de bleu de bromothymol ou de rouge de méthyle, est de 6,0.

Analyse : Dosage du chlore (Charpentier-Volhard).

Prise d'essai : 0,1688 g NO_3Ag $\frac{N}{10}$ utilisé : 6,7 cm³

Cl %	trouvé	14,0
	calculé pour C_{14} H_{15}, O N, ClH	14,2

Picrate.

Par action de l'acide picrique en solution éthérée sur la solution éthérée de la base, ou en solution aqueuse sur la

solution aqueuse du chlorhydrate de la base, on obtient le picrate qu'on fait recristalliser dans l'alcool où il est très peu soluble. On a ainsi de fines aiguilles d'un beau jaune d'or, F : 180° (projection).

Analyse : Dosage d'azote (DUMAS).
Subst.= 0,1690 g; V (Azote) = 18,5 cm^3; t. = 18°
Ho — f = 742 mm.

N % { trouvé 12,54
calculé pour C_{20} H_{18} N_4 O_8 12,66

Phénylglycolate (d + l).

L'acide mandélique (d + l) en solution éthérée est ajoutée à la solution éthérée de l'aminocétone. Il apparaît un produit huileux qui s'organise en cristaux peu solubles dans l'éther, solubles dans l'acétone et l'alcool. Par recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther on a de petits cristaux blancs F : 142°.

II — Hydrogénation du (méthylamino -2_2 propylone -2_1) -2 naphtalène

1° HYDROGÉNATION A L'AMALGAME DE SODIUM.

5 grammes de chlorhydrate de l'aminocétone en solution aqueuse et 5 fois la quantité théorique d'amalgame de sodium, préparé à partir de 4,5 grammes de ce métal et 27,5 centimètres cubes de mercure, sont mis en présence. On ajoute lentement et en agitant constamment le volume d'acide chlorhydrique en solution diluée nécessaire à la neutralisation. Après séparation du mercure l'amino-alcool est mis en liberté par addition de carbonate de sodium et extrait à l'éther.

La solution éthérée abandonne par évaporation quelques décigrammes d'un produit solide qui est recristallisé dans

le benzène où il est peu soluble; on a ainsi des microcristaux blancs, F : 150° (projection), donnant un chlorhydrate F : 242° et un picrate F : 180°.

Les huiles recueillies dans les queues de cristallisation de l'amino-alcool sont reprises par l'éther. Sur une partie on prépare le chlorhydrate et l'on obtient le sel déjà identifié qui fond à 242°, après recristallisation dans le mélange alcool-benzène. Sur l'autre partie on essaie le picrate qui est purifié dans l'alcool dilué et l'on retrouve le produit F : 180°.

En conclusion l'hydrogénation du (méthylamino-2_2 propylone -2_1)-2 naphtalène à l'amalgame de sodium conduit à un seul amino-alcool, avec un rendement ne dépassant pas 7 à 8 %.

2° Hydrogénation catalytique de l'aminocétone en présence de platine d'Adams et Schriner.

Cette réduction a été effectuée en milieu alcoolique et en milieu acéto-alcoolique. Dans les deux cas la base est préalablement libérée de son chlorhydrate, comme il a été indiqué pour le (méthylamino-1_2 propylone-1_1)-1 naphtalène.

A. *Hydrogénation en milieu alcoolique.*

Aminocétone	5 g
Alcool absolu	25 cm³
Oxyde de platine	1 g

Par agitation en présence d'hydrogène, à la température ordinaire et sous la pression atmosphérique, le volume théorique de ce gaz est absorbé en une demi-heure.

L'alcool, distillé sous pression réduite, abandonne un produit qui est purifié par cristallisation dans le benzène anhydre. On obtient l'amino-alcool F : 150°, chlorhydrate F : 242°.

Aucun autre produit n'a pu être identifié dans les queues de cristallisation.

Il est à noter que le rendement ne dépasse pas 30 % et il se montre d'autant plus faible que la température de l'expérience est plus élevée.

B. *Hydrogénation en milieu acétique.*

Aminocétone	5 gr.
Acide acétique cristallisable	25 cm³
Oxyde de platine	1 gr.

L'amino-alcool obtenu dans ces conditions est le même que celui préparé en milieu alcoolique.

3° Hydrogénation du chlorhydrate en présence de platine de Lœw.

Chlorhydrate de l'aminocétone	5,85 g
Alcool à 95°	q. s. pour dissoudre
Noir de platine	3,5 g

On agite à la température ordinaire sous une pression de 1,5 à 2 atmosphères. L'opération est terminée au bout de 6 heures.

Le chlorhydrate de l'amino-alcool précipite en partie. On ajoute de l'alcool pour tout dissoudre et l'on sépare le noir de platine. Après évaporation du solvant il reste un produit blanc jaunâtre qui fond aux environs de 200°; on le fait recristalliser dans l'alcool absolu et l'on retrouve le produit F : 242°. Aucun autre produit n'est identifié dans les queues de cristallisation.

Le rendement en produit pur est d'environ 55 %.

III. — Étude de l'amino-alcool obtenu

Les divers procédés mis en œuvre pour l'hydrogénation du (méthylamino-2_2 propylone-2_1)-2 naphtalène nous ont permis d'obtenir un seul et même (méthylamino-2_2 propylol-2_1)-2 naphtalène F : 150°.

Ce corps est très soluble dans l'alcool, assez peu soluble dans le benzène et l'éther, peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther de pétrole. Recristallisé dans le benzène, il se présente sous la forme de microcristaux blancs.

A. DÉRIVÉS CRISTALLISÉS :

Chlorhydrate.

Le chlorhydrate est assez peu soluble dans l'eau et l'alcool, très soluble dans l'acétone, à peu près insoluble dans le benzène ainsi que dans le chloroforme même bouillant.

Par cristallisation dans le mélange alcool-benzène il donne de petits cristaux blancs F : 242°.

Notons que sa quasi-insolubilité dans le chloroforme peut être mise à profit pour sa purification : par simple ébullition en présence de chloroforme, le produit de réduction est débarrassé des quelques huiles qui l'imprègnent et le point de fusion remonte directement à 242°.

Analyse : Dosage du chlore (CHARPENTIER-VOLHARD),

Prise d'essai : 0,1955 g NO_3Ag $\frac{N}{10}$ utilisé : 7,80 cm³.

Cl % { trouvé 14,16
calculé pour C_{14} H_{17} O N, CLH..... 14,11

P_H. — Le P_H de sa solution à 1/100 de molécule-gramme par litre, mesuré en présence de bleu de bromothymol, est de 6,5.

Picrate.

Ce sel, préparé de la manière habituelle, est soluble dans l'alcool et l'acétone, très peu soluble dans l'eau et l'éther. Il cristallise dans l'alcool dilué en petites aiguilles jaunes d'or F : 180°.

Analyse : Dosage d'Azote (DUMAS).

Subst. = 0,1581 g; V (azote) = 17,8 cm^3; t. = 21°.
Ho - f = 742 mm.

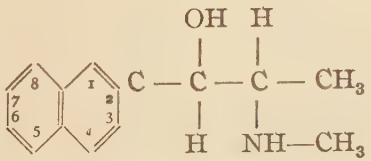
N % { trouvé 12,70
calculé pour $C_{20}H_{20}O_8N_4$ 12,61

B. STRUCTURE DU (MÉTHYLAMINO -2_2 PROPYLOL -2_1)-2 NAPHTALÈNE F : 150°

La question de la structure de l'amino-alcool F : 150° est ici compliquée du fait que son stéréoisomère n'a pu être obtenu. Ce composé paraissant se former exclusivement au cours de toutes les hydrogénations, le mode d'obtention ne peut donc nous permettre aucune hypothèse.

Nous avons noté la quasi-insolubilité de son chlorhydrate dans le chloroforme; ceci est à rapprocher de la faible solubilité du chlorhydrate d'éphédrine, alors que le sel de la pseudo-éphédrine se dissout avec facilité dans ce solvant. Rappelons, d'autre part, qu'en série 1-naphtalénique, où nous avons pu préparer les deux amino-alcools prévus, par la théorie nous trouvions des différences très fortes à ce point de vue entre les deux chlorhydrates stéréoisomères; l'un des sels présentait l'insolubilité dans le chloroforme du (méthylamino-2_2 propylol-2_1)-2 naphtalène obtenu.

Ce caractère extrêmement net nous permet d'attribuer avec vraisemblance au (méthylamino-2_2 propylol-2_1)-2 naphtalène F : 150° la structure présumée de l'éphédrine, c'est-à-dire la forme trans.



C. Essai d'isomérisation de l'amino-alcool F : 150°

On chauffe pendant 10 heures en tube scellé, en présence de 20 grammes de solution chlorhydrique à 10 %, à une température de 100°, 2 grammes de chlorhydrate F : 242°. Après évaporation du solvant on retrouve le produit initial F : 242°.

On recommence en portant la durée de chauffe à 30 heures. Par élimination du solvant il apparaît des cristaux qui fondent vers 235°. Après recristallisation dans l'acétone bouillante le point de fusion s'élève à 242° et les produits de queue contiennent une très petite quantité de produits huileux fortement altérés.

Dans les conditions étudiées il n'y a donc pas eu isomérisation.

Nouveaux composés décrits dans cet ouvrage	Point de fusion	Point de fusion des chlorhydrates	Point de fusion des picrates	PH des solutions de chlorhydrates N/100
(Bromo - 1_2 propylone - 1_1) - 1 naphtalène	86°			
(Bromo - 2_2 propylone - 2_1) - 2 naphtalène	79°			
(Bromo - 2_2 propylone - 2_1) - 2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène	61°			
(Méthylamino - 1_2 propylone - 1_1)-1 naphtalène	liquide	218°	175°	6,0 (rouge de méthyle)
(Méthylamino - 2_2 propylone - 2_1)-2 naphtalène	liquide	181°	190°	6,0 (rouge de méthyle)
(Méthylamino - 2_2 propylone - 2_1) -2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène	liquide	236°	146°	6,0 (rouge de méthyle)
(Méthylamino -1_2 propylol -1_1)-1 naphtalène cis	127°	188°	95°	6,5 (bleu de bromothymol)
(Méthylamino -1_2 propylol -1_1)-1 naphtalène trans	103°	310°	195°	6,1 (bl. de bromothymol) 6,6 (id.),(solution N/250)
(Méthylamino -2_2 propylol -2_1) -2 naphtalène	150°	242°	180°	6,5 (bleu de bromothymol)
(Méthylamino -2_2 propylol -2_1) -2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène	113°	193°	110°	6,5 (bleu de bromothymol)

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DES AMINO-ALCOOLS OBTENUS

CHAPITRE PREMIER

PHARMACODYNAMIE DE L'ÉPHÉDRINE

Une étude pharmacodynamique complète de l'éphédrine sortirait du cadre de ce travail.

Il nous a paru cependant nécessaire, après avoir rappelé brièvement les propriétés physiologiques de cet alcaloïde, de dire quelques mots des rapports que l'on a pu établir entre ses propriétés et sa constitution chimique.

Au point de vue des propriétés physiologiques nous insisterons seulement sur celles dont l'étude a été également effectuée sur les nouveaux amino-alcools bicycliques, c'est-à-dire l'action sur le cœur, la pression artérielle et le volume du rein (chien chloralosé) d'une part, sur les muscles lisses (intestin isolé de lapin) d'autre part.

I. — Propriétés physiologiques de l'Éphédrine

L'éphédrine fait partie de la classe des sympathomimétiques, c'est-à-dire qu'à des doses données elle détermine les mêmes effets que l'excitation du sympathique. Ceci ne préjuge d'ailleurs en rien de son point d'attaque et n'implique pas obligatoirement une action sur ce système.

L'excitation du sympathique a pour effet de dilater la pupille, d'accélérer les mouvements du cœur, de contracter les vaisseaux, de diminuer le péristaltisme intestinal, de contracter l'utérus, d'activer la sécrétion des glandes et de relâcher les sphincters ; l'éphédrine produit à peu près les mêmes effets, la pseudo-éphédrine également mais d'une manière beaucoup moins intense.

1° Action sur la pression artérielle.

Il est assez curieux de constater que l'une des premières recherches pharmacodynamiques effectuées sur la pression artérielle concluait à une action hypotensive de l'éphédrine(1).

Or, il n'est plus discuté que l'injection d'une dose moyenne de cet alcaloïde amène une notable élévation de la pression arétielle. Un alcaloïde impur ou de trop fortes doses avaient du être utilisés.

Cette action sur la pression artérielle a été longuement étudiée par de nombreux auteurs. Nous résumerons les résultats obtenus, en particulier sur le chien anesthésié.

A. *Action des doses moyennes*

Les doses de 0 g 001 à 0 g 020 par kg d'animal, injectées par voie intraveineuse à un chien anesthésié, amènent une hausse marquée de la pression artérielle; l'action est durable (24 minutes 20 secondes avec 0 g 003 d'éphédrine par kg (2). Il ne se produit pas d'hypotension secondaire.

Pour Chen et ses collaborateurs (3) l'hypertension serait provoquée à la fois par une vaso-constriction périphérique et une stimulation cardiaque alors que Schumann attribue l'action hypertensive à la seule vaso-constriction (4).

B. *Action des doses fortes*

Aux doses supérieures à 0 g 030 par kg Chen et Meek (2) constatent une chute durable de la pression artérielle due, d'après eux, à la dépression cardiaque provoquée par l'alcaloïde.

1) Miura (K.). — *Berl. Klin Wochrcht.*, 1887, **24**, 707, d'après Boyer et Mlle Lévy, *B. S. P.*, 1928-463.

2) Nous nous référons pour ces résultats à l'article de Boyer et Mlle Lévy sur la pharmacodynamie de l'éphédrine *B. S. P.*, 1928, 436, 437.

3) Chen (K. K.), Wu (Chang-Keng) et Henriksen (E.). — *J. Pharm. exp. Ther.*, 1919, 36, n° 3, 363-400.

4) Schumann (O.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1929, **138**, n° 14, 208-218 d'après *B. S. P.*, 1930, 207.

C. *Action des doses faibles répétées*

De faibles doses répétées produisent une hypertension de plus en plus faible et déterminent même une hypotension de plus en plus marquée à mesure que l'on renouvelle les injections. Ce phénomène est particulier à l'éphédrine ; il n'existe pas pour d'autres hypotenseurs, en particulier pour l'adrénaline.

La pseudo-éphédrine est moins active sur la pression artérielle que son stéréoisomère (1). Pour les isomères optiques l'éphédrine lévogyre possède d'après la majorité des auteurs une action un peu plus forte que la racémique, le dérivé dextrogyre étant nettement moins actif (2).

2° Action sur le Cœur

Classiquement, chez les mammifères, les faibles doses d'éphédrine ont une influence inotrope positive et une action chronotrope négative. Les doses moyennes sont sans effets. De très fortes doses diminuent la fréquence et l'amplitude des contractions cardiaques.

Des expériences ont été effectuées sur le chien chloralosé, au laboratoire de pharmacodynamie de la Faculté de Pharmacie de Montpellier, avec le chlorhydrate d'éphédrine racémique : à la dose de 0 g 005 par kg, concentration qui produit une forte augmentation de la pression artérielle, le cœur est peu touché. Après une courte phase où l'amplitude des contractions diminue assez fortement, celle-ci se fixe un peu au-dessus de son niveau initial.

3° Action sur le rein

Cette action a été particulièrement étudiée par Raymond-Hamet (3) qui note à dose moyenne une vaso-constriction et à dose plus forte une vaso-dilatation.

1) Loc. cit., p. 76, (3).
2) Chen (K. K.). — *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1928, n° 2, 237-258. — Schumann (O.). — Loc. cit. Launoy (L.) et Nicolle (P.). — *Soc. Biol.*, 1929, **100**, 334-337.
3) Raymond-Hamet. — *Soc. Biol.*, 1927, **97**, 618-619 et 1939, **230**, 153-155.

4° Action sur l'intestin

Des résultats discordants ont été obtenus au sujet de cette action, en particulier sur l'intestin isolé. Nous rappellerons les principaux.

Chen et Schmidt (1) observent, à la concentration de 1/40.000, sur l'intestin isolé de lapin un relâchement du tonus et une inhibition des mouvements péristaltiques.

Pour Nagel (1) au contraire l'éphédrine, aux concentrations de 1/6.000 à 1/10.000, fait réapparaître les mouvements péristaltiques de l'intestin isolé supprimés par l'adrénaline et élève fortement le tonus de l'intestin normal sans modifier son péristaltisme.

Kreitmair (1) observe une diminution du tonus et des mouvements de l'intestin isolé du chat sous l'influence de solutions faibles d'éphédrine (1 pour 10.000 à 1 pour 100.000) et note qu'il peut même se produire dans ces conditions la paralysie intestinale alors que de fortes concentrations (solutions de 1 pour 500 à 1 pour 1000) augmentent quelque peu les mouvements, tout au moins de façon transitoire.

Pour Reinitz (2), dans beaucoup de cas, l'éphédrine possède une action motrice accusée sur l'intestin isolé de lapin, dans d'autres cas une action inhibitrice, dans d'autres cas encore une action primitivement inhibitrice, mais secondairement motrice. Ces réactions diverses s'obtiennent avec des doses égales et doivent par conséquent dépendre des conditions accidentelles d'excitabilité qui sont fonction du segment d'intestin lui-même.

Boyer et Mlle Lévy opérant sur l'intestin isolé du chien remarquent toujours, avec des concentrations de 1/10.000 à 1/50.000 d'éphédrine naturelle, une très légère diminution du tonus et même une paralysie totale aux doses plus fortes (1/6.000.)

1) Nous nous référons à l'article de Boyer et Mlle Lévy, *B. S. P.*, 1928, 447.
2) Reinitz (N). — *Soc. Biol.*, 1929, **98**, 809-811.

Des résultats différents sont obtenus par THIENES, HOCKETT, PATEK et SHUTTER : dans deux tiers des essais les conséquences correspondent à l'effet de l'excitation du sympathique, le reste du temps elles lui sont opposées (1).

D'après RISI (2), l'éphédrine lévogyre agit comme inhibiteur sur les muscles lisses dont elle abaisse le tonus et réduit progressivement les mouvements réflexes.

Des résultats précédents on peut conclure que l'éphédrine possède généralement sur l'intestin isolé une action inhibitrice mais que les résultats varient avec les doses employées, suivant l'espèce animale en expérience et même parfois suivant le fragment d'intestin utilisé.

Afin de pouvoir comparer d'une manière convenable les nouveaux amino-alcools décrits dans ce travail à leurs homologues benzéniques, des essais ont été entrepris au laboratoire de pharmacodynamie de la Faculté de Pharmacie de Montpellier, avec le chlorhydrate d'éphédrine racémique, sur l'intestin isolé de lapin, dans des conditions expérimentales identiques à celles utilisées pour ces produits et qui sont indiquées plus loin.

Si les résultats ne sont pas nets avec de faibles concentrations, à partir de 25 /100.000 et jusqu'à 1 /1.000 on observe toujours une très forte diminution du tonus et de l'amplitude des mouvements. Pour des concentrations de 5 /10.000 à 1 /1.000 on arrive souvent à la paralysie.

5° TOXICITÉ

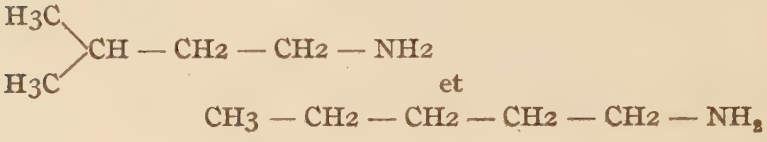
Chez le chien, la dose minima mortelle par la voie intraveineuse est de 0 g 070 à 0 gr. 075 par kg (3) ; chez le chat et le lapin elle est de 0 g 070 (4).

1) THIENES (G. H.), HOCKETT (A. J.), PATEK (P.) et SCHUTTER (L.). — *Arch. Pharm. Th.*, 1934, **47**, 453, d'après *B. S. P.*, 1935, 463.
2) RISI (A.). — *Rars. 7e rap. Pathol. clin.*, 1936, **8**, n° 3, 129-153, d'après *C. I.*, 1937, **37**, 1141.
3) CHEN (W. W.). — *J. Pharm. exp. Ther.*, 1926, **27**, n° 1, 61-76, d'après *B. S. P.*, 1927, 64.
4) DIMSON. — *Quart J.*, 1934, **7**, 23 d'après *C. I.*, 1934, **32**, 1136.

II. — Constitution chimique et action sympathomimétique

Nous résumerons brièvement cette question, aujourd'hui classique.

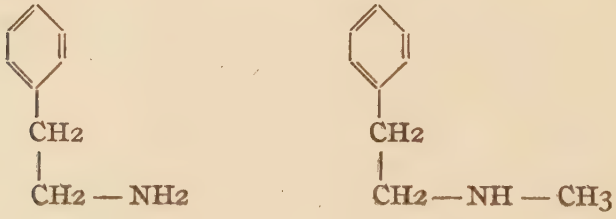
Un sympathomimétique est avant tout une amine. Les amines ont une action hypertensive qui augmente, dans la série grasse, avec le poids moléculaire et devient nette pour l'isoamylamine et l'amylamine normale.



La présence d'un noyau benzénique accroît cette influence à condition que le radical aminé soit situé en position 2 par rapport au phényle.

La fonction aminée doit être primaire ou secondaire; l'activité diminue si elle est tertiaire.

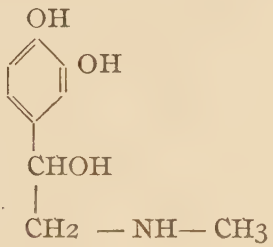
Les amines qui possèdent les propriétés sympathomimétiques les plus marquées sont donc l'(amino -1_2 éthyl -1_1)-1 benzène (I) et le (méthylamino -1_2 éthyl -1_1)-1 benzène (II).



L'introduction d'un oxhydrile dans le noyau augmente fortement l'action physiologique à condition qu'il soit en position méta ou para; il la diminue s'il est en ortho. Un second oxhydrile en ortho par rapport au premier, ce qui est le cas pour l'adrénaline, augmente encore l'action physiologique.

Enfin la présence d'une fonction alcool en 1 par rapport au noyau introduit l'asymétrie dans la molécule et permet le dédoublement en isomères optiques souvent plus actifs que le racémique.

Toutes ces conditions sont réalisées dans la molécule d'un produit naturel, l'adrénaline, qui est le sympathomimétique idéal.



Nous constatons que l'éphédrine en diffère :

1° par la présence d'un atome de carbone supplémentaire dans la chaîne latérale qui détermine l'existence de deux isomères géométriques;

2° par l'absence des fonctions phénoliques. Ceci provoque :
a) un affaiblissement très important des propriétés sympathomimétiques;
b) une stabilité plus grande du produit et en conséquence une action plus durable.

Enfin des différences difficilement explicables ont été constatées non seulement au point de vue quantitatif mais encore dans le mode d'action.

Quant aux nombreux homologues de l'éphédrine étudiés par les divers auteurs, ils sont en général moins actifs que cet alcaloïde au point de vue pharmacodynamique.

CHAPITRE II

ACTION SUR LA CIRCULATION

Les essais ont été effectués sur des chiens chloralosés à 0 g 12 par kg et soumis à la respiration artificielle.

On enregistre simultanément les mouvements auriculaires et ventriculaires du cœur in situ, la pression carotidienne et les variations de volume du rein.

La technique suivie est classique ; nous la rappellerons brièvement avant d'indiquer les modalités d'expérimentation et les résultats obtenus.

I. Technique

1° Mouvements auriculaires et ventriculaires du cœur in situ.

On incise la peau, l'aponévrose et les fibres musculaires du thorax depuis la fourchette sternale jusqu'à l'appendice xyphoïde. Le sternum est ensuite sectionné en son milieu et l'on arrive sur le péricarde. Celui-ci est fendu sur toute sa longueur et les lambeaux sont fixés aux lèvres de l'incision ; le cœur est ainsi soulevé et les mouvements des poumons ne viennent pas influencer ses propres mouvements.

Une oreillette pincée entre les mâchoires d'une serre fine est reliée à un tambour de Marey ; le ventricule droit est également relié à un tambour manipulateur par l'intermédiaire d'un petit crochet pénétrant dans la masse musculaire.

Les mouvements sont enregistrés au moyen de tambours inscripteurs communiquant avec les tambours manipulateurs au moyen de tubes de caoutchouc.

2° Pression carotidienne.

On isole soigneusement une carotide des filets nerveux qui l'accompagnent (vague et nerf de Cyon). Après ligature du bout céphalique, on pince à 2 ou 3 centimètres au-dessus, de façon à chasser le sang de cette portion du vaisseau dans laquelle on introduit une canule de Jolyet munie de son mandrin. Celle-ci est solidement fixée par une ligature.

Le mandrin est ensuite retiré et la canule, remplie d'un liquide anticoagulant, est mise en relation avec un manomètre contenant un liquide identique. Après suppression de la pince qui obturait la carotide, les variations de pression sont transmises par l'intermédiaire du manomètre à un flotteur muni d'une tige rigide portant un stylet inscripteur.

3° Circulation rénale

Les variations du volume du rein ont été enregistrées en enfermant cet organe dans un oncographe constitué par deux tambours munis d'une membrane de caoutchouc et solidaires d'un tambour inscripteur.

II. Expérimentation

Comme l'éphédrine, les nouveaux amino-alcools obtenus sont peu solubles dans l'eau; aussi les expériences ont-elles été réalisées sur les chlorhydrates. Ceux-ci sont assez solubles, à l'exception du chlorhydrate du (méthylamino -1_2 propyl-ol -1_1)-1 naphtalène, dont on peut seulement dissoudre 3 à 4 grammes par litre à la température ordinaire.

Les solutions sont injectées lentement dans la saphène. Les expériences, répétées sur plusieurs sujets, ont donné des résultats d'une constance satisfaisante.

III. Résultats.

1° (Méthylamino -2_2 propylol -2_1)-2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène

A. — *Observations.*

Diverses doses du chlorhydrate ont été injectées; soit par kg : 0 g 001, 0 g 0004, 0 g 0005, 0 g 001, 0 g 005 et 0 g 05.

a) Aux faibles doses, de 0 g 0001 à 0 g 0004 (planche I) on observe une très légère mais durable augmentation de la pression carotidienne. Les mouvements de l'oreillette et du ventricule ne sont pas influencés, pas plus que le volume du rein.

b) Avec 0 g 0005 il y a une baisse très fugace de la pression carotidienne alors que les tracés de l'oreillette, du ventricule et du rein ne sont pas modifiés.

c) A une dose de 0 g 001, après une chute assez marquée, la pression carotidienne se fixe à une valeur inférieure à la normale.

d) C'est seulement pour une injection de 0 g 005 (planche II) que les modifications deviennent importantes.

1° Pression carotidienne. — On note comme précédemment une forte baisse passagère, puis elle remonte sans atteindre cependant son niveau initial.

2° Contraction auriculaire. — L'amplitude des mouvements diminue fortement, corrélativement à la chute de la pression. Pendant ce même temps il y a diminution de la fréquence accompagnée d'une certaine arythmie. Sept minutes après l'injection, les mouvements sont redevenus normaux.

3° Contraction ventriculaire. — Le ventricule est moins touché que l'oreillette; on observe cependant une baisse passagère de l'amplitude et une diminution de la fréquence des contractions. Au bout de cinq minutes il y a *restitutio ad integrum.*

4° Circulation rénale. — Peu de variations sont enregistrées. Il semble cependant que les mouvements du rein soient un peu plus prononcés.

e) Avec 0 g 05 (planche III) on arrive à la mort qui cependant est assez tardive.

1° Pression carotidienne. — Après une hausse légère et brève, correspondant au début de l'injection, on note une chute très brusque.

2° Contraction auriculaire. — L'amplitude baisse très rapidement, les mouvements deviennent presque nuls mais se maintiennent un certain temps.

3° Contraction ventriculaire: le phénomène est le même mais plus progressif.

4° Circulation rénale. — On note, immédiatement après l'injection, une chute du tonus, alors que l'amplitude des mouvements devient nulle.

B. *Conclusions.*

A faible dose le chlorhydrate de (méthylamino-2_2 propylol-2_1)-2 tétrahydro-5-6-7-8-naphtalène est très légèrement cardiotonique et hypertenseur mais l'action, qui est durable, est inversée lorsqu'on augmente, même de très peu, les proportions du produit injecté.

L'hypotension est d'abord le seul phénomène nettement observé, mais, en augmentant les doses, les contractions cardiaques sont modifiées; ces modifications peuvent aggraver dans une certaine mesure la chute de la pression carotidienne. Cependant il est à noter que, même après le retour à la normale des contractions de l'oreillette et du ventricule, l'hypotension persiste. Il faut donc admettre que le produit possède une action vaso-dilatatrice et non pas seulement dépressive sur le cœur.

La dose mortelle est atteinte pour 0 g 05 par kg tandis qu'elle est de 0 g 075 pour l'éphédrine.

En résumé le produit étudié possède sur l'appareil circulatoire une action qualitativement analogue à celle de l'éphédrine; mais au point de vue quantitatif les résultats sont infiniment moins nets. D'autre part il suffit de très légères variations dans les doses pour amener l'inversion du phénomène, ce qui n'est pas le cas pour l'éphédrine.

2° (Méthylamino -I_2 propylol -I_1)$_1$- 1 naphtalène cis et trans.

A. *Observations :*

(1) (méthylamino-I_2 propylol-I_1)- 1 naphtalène *trans*.

Les doses de chlorhydrate injectées sont, par kg : 0 g 0001, 0 g 0005, 0 g 001, 0 g 005 et 0 g 01.

a) une injection de 0 g 0001 n'apporte pas de modifications si ce n'est une très légère augmentation de la pression carotidienne.

b) Cette hausse de pression se précise aux doses de 0 g 0005 et 0 g 001 (planche IV), mais elle est passagère. En même temps on observe une très légère augmentation de l'amplitude dans les mouvements de l'oreillette, tandis que le ventricule conserve son rythme normal.

c) Avec 0 g 005 (planche V) on enregistre une chute passagère de la pression suivie du phénomène classique de hausse réflexe, d'ailleurs très peu accusé ici, avant le retour à la normale. Les mouvements de l'oreillette et du ventricule subissent une diminution d'amplitude passagère, plus marquée pour l'oreillette.

Le rein présente, deux minutes après l'injection, une vasodilatation qui se prolonge pendant un certain temps.

d) Lorsqu'on atteint 0 g 01 (planche VII) les modifications deviennent très importantes.

La pression baisse brusquement et reste basse pendant toute la durée de l'expérience.

On observe, pour les mouvements auriculaires, une forte diminution d'amplitude; celle-ci augmente ensuite lentement mais sans toutefois revenir à la normale. Pour le ventricule les phénomènes sont du même ordre que pour l'oreillette mais moint nets.

On remarque, pour le rein, une diminution du volume qui reprend bientôt sa valeur initiale.

2° (méthylamino-1_2 propylol-1_1)-1 naphtalène *cis* (pseudoforme).

a) A la dose de 0 g 0001 le chlorhydrate de cet aminoalcool est sans action sur l'appareil circulatoire.

b) 0 g 0005 de ce produit amènent, en même temps qu'une diminution, très légère et progressive, de l'amplitude des mouvements de l'oreillette, une faible hausse passagère de la pression carotidienne.

c) Avec 0 g 001 c'est une chute de pression assez considérable (10 cm 4 à 8 cm), presqu'instantanée et de longue durée qui se produit, tandis que les contractions de l'oreillette et du ventricule ont une amplitude diminuée dans une faible proportion; là encore cette diminution n'apparaît que progressivement (Planche VII).

B. *Conclusions.*

Les deux isomères possèdent, comme leur homologue tétrahydronaphtalénique, une action sur l'appareil circulatoire qualitativement du même ordre que celle de l'éphédrine : légèrement hypertenseurs et cardiotoniques pour des doses faibles, ils amènent, à plus forte concentration, une baisse de la pression carotidienne et ont une action inotrope négative.

Le phénomène hypertenseur est beaucoup moins marqué qu'avec l'éphédrine et il suffit de très légères variations dans les doses pour l'inverser.

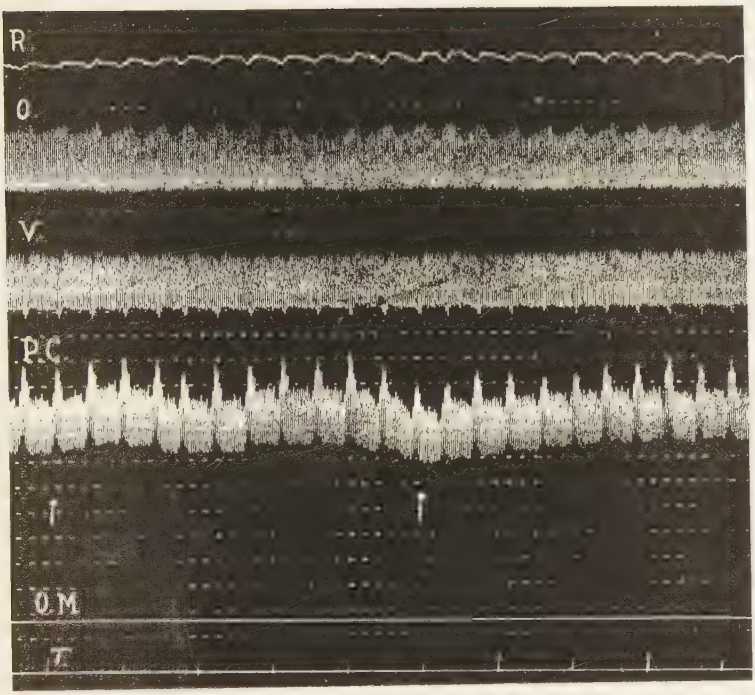


PLANCHE I. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -2_2 propylol -2_1) -2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène F : 193°**
(0 g 0004 p. kg). Chien femelle de 15 kg chloralosé à 0 g 12 p. kg

De haut en bas :

1re inscription : Volume du rein.
2e — Mouvements de l'oreillette.
3e — Mouvements du ventricule.
4e — Pression carotidienne.
5e — Zéro manométrique.
6e — Temps en 30 secondes.

Tracé réduit de 1/3.

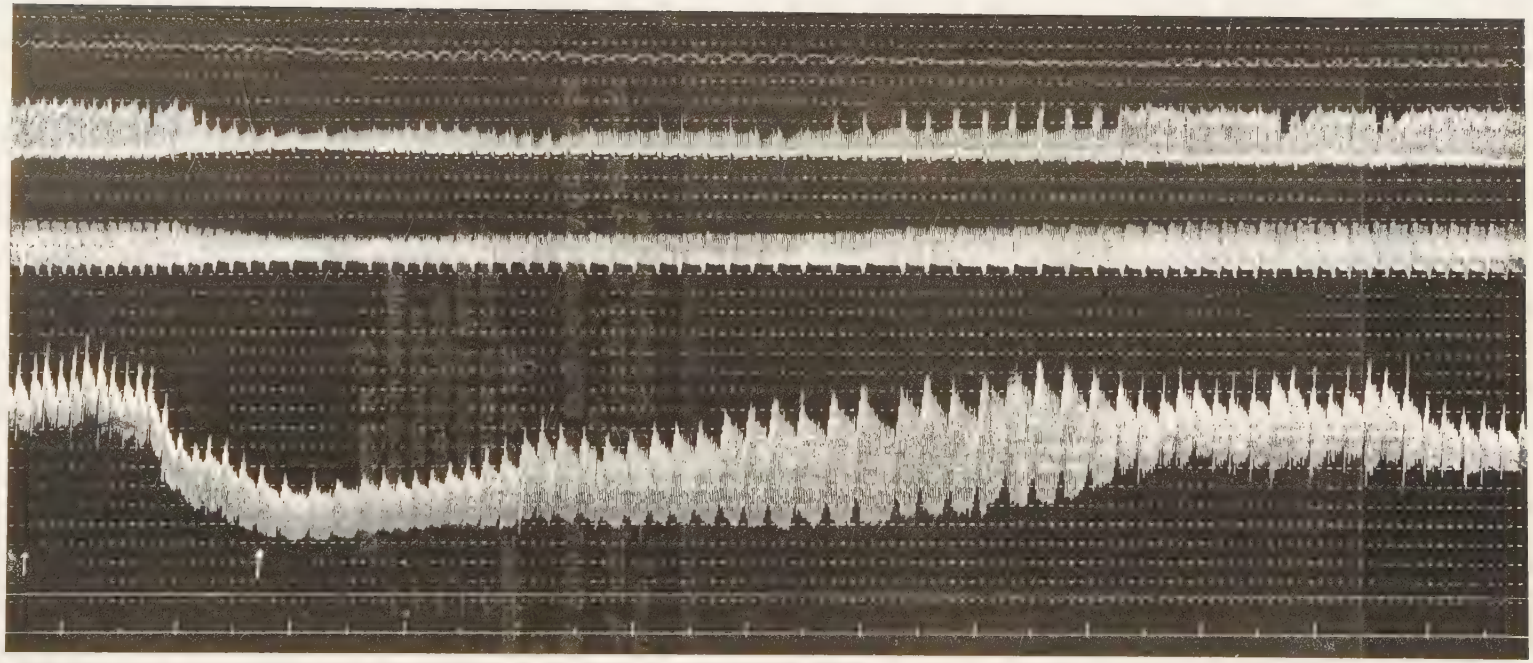


PLANCHE II. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -2_2 propylol -2_1) -2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène F : 193° (0 g 005 p. kg). Chien femelle de 15 kg chloralosé à 0 g 12 p. kg**

De haut en bas :

1re inscription : Volume du rein.
2e — Mouvements de l'oreillette.
3e — Mouvements du ventricule.
4e inscription : Pression carotidienne.
5e — Zéro manométrique.
6e — Temps en 30 secondes.

Tracé réduit de 1/2.

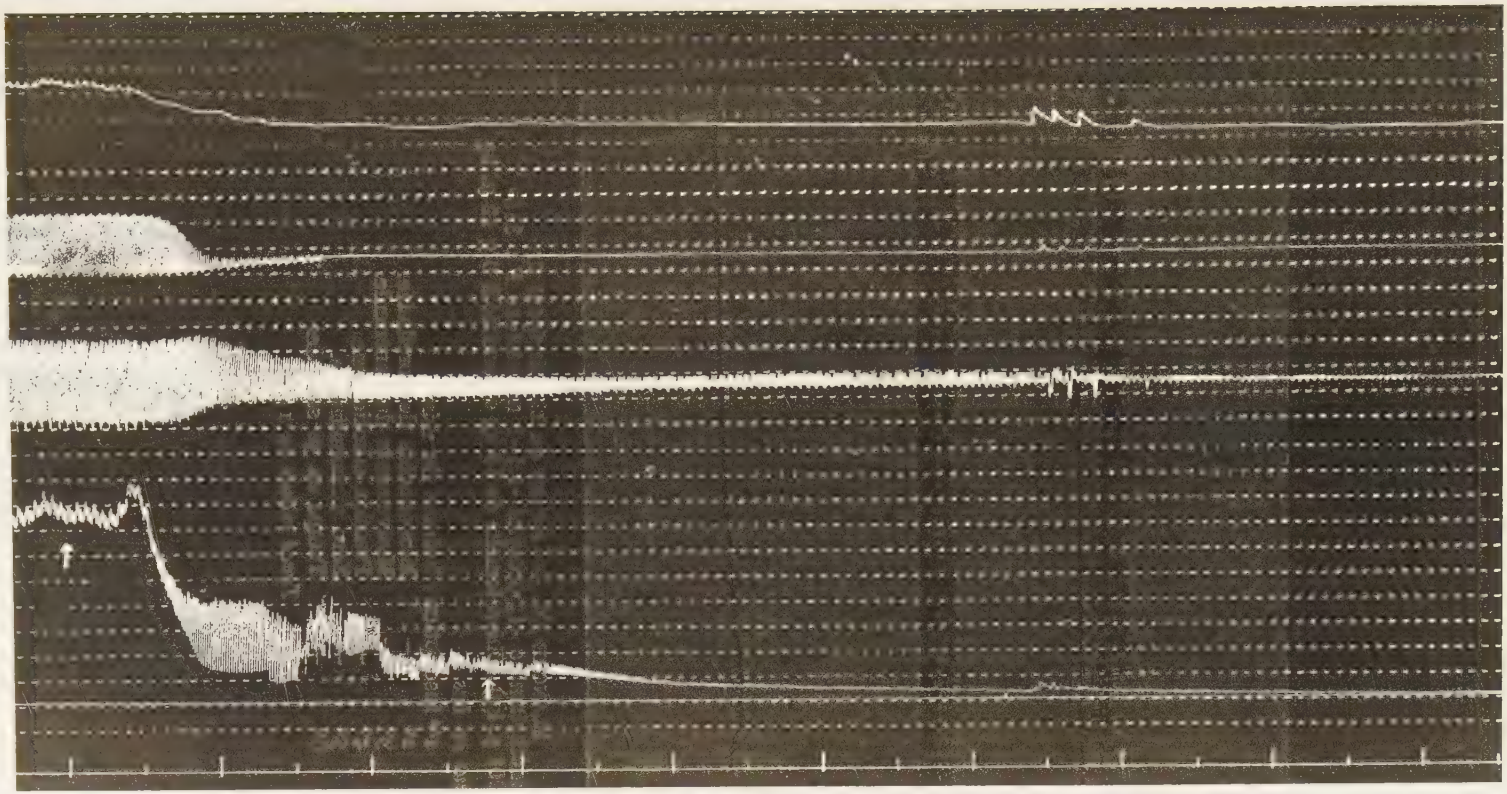


PLANCHE III. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -2_2 propylol -2_1) -2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène F : 193° (0 g 05 p. kg). Chien femelle de 10 kg chloralosé à 0 g 12 p. kg**

De haut en bas :

1re inscription : Volume du rein.
2e — Mouvements de l'oreillette.
3e — Mouvements du ventricule.
4e inscription : Pression carotidienne.
5e — Zéro manométrique.
6e — Temps en 30 secondes.

Tracé réduit de 1/3.

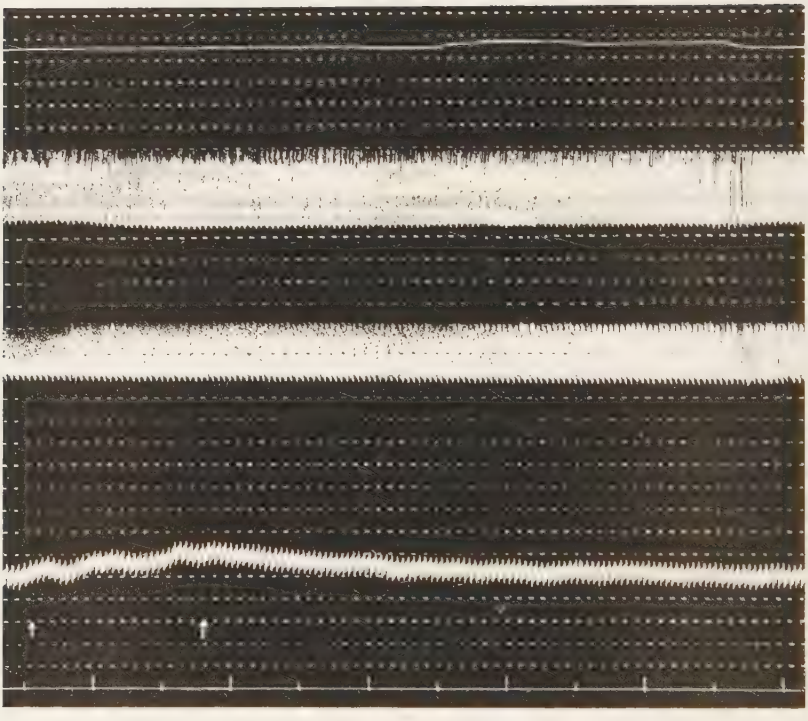


PLANCHE IV. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -1$_2$ propyloi -1$_1$) -1 naphtalène F : 310° (0 g 001 p. kg). Chien femelle de 10 kg chloralosé à 0 g 12 p. kg**

De haut en bas :

1re inscription : Volume du rein.
2e — Mouvements de l'oreillette.
3e — Mouvements du ventricule.
4e — Pression carotidienne.
5e — Zéro manométrique.
6e — Temps en 30 secondes.

Tracé réduit de 1/3.

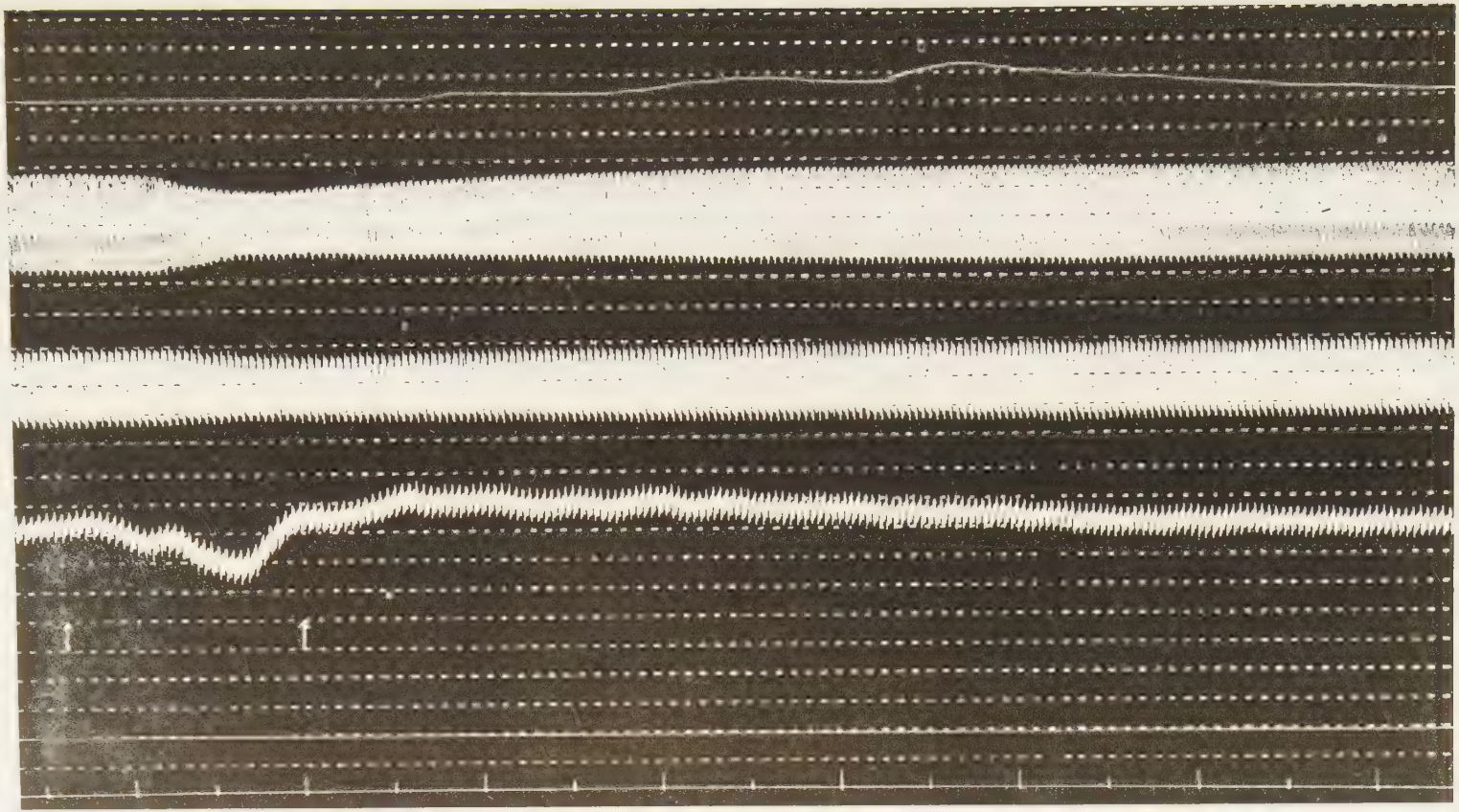


PLANCHE V. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -1$_2$ propylol -1$_1$) -1 naphtalène F : 310°**
(0 g 005 p. kg). Chien femelle de 10 kg chloralosé à 0 g 12 p. kg *Tracé réduit de 1/3*

De haut en bas : 1re inscription : Volume du rein.
2e — Mouvements de l'oreillette.
3e — Mouvements du ventricule.
4e inscription : Pression carotidienne.
5e — Zéro manométrique.
6e — Temps en 30 secondes.

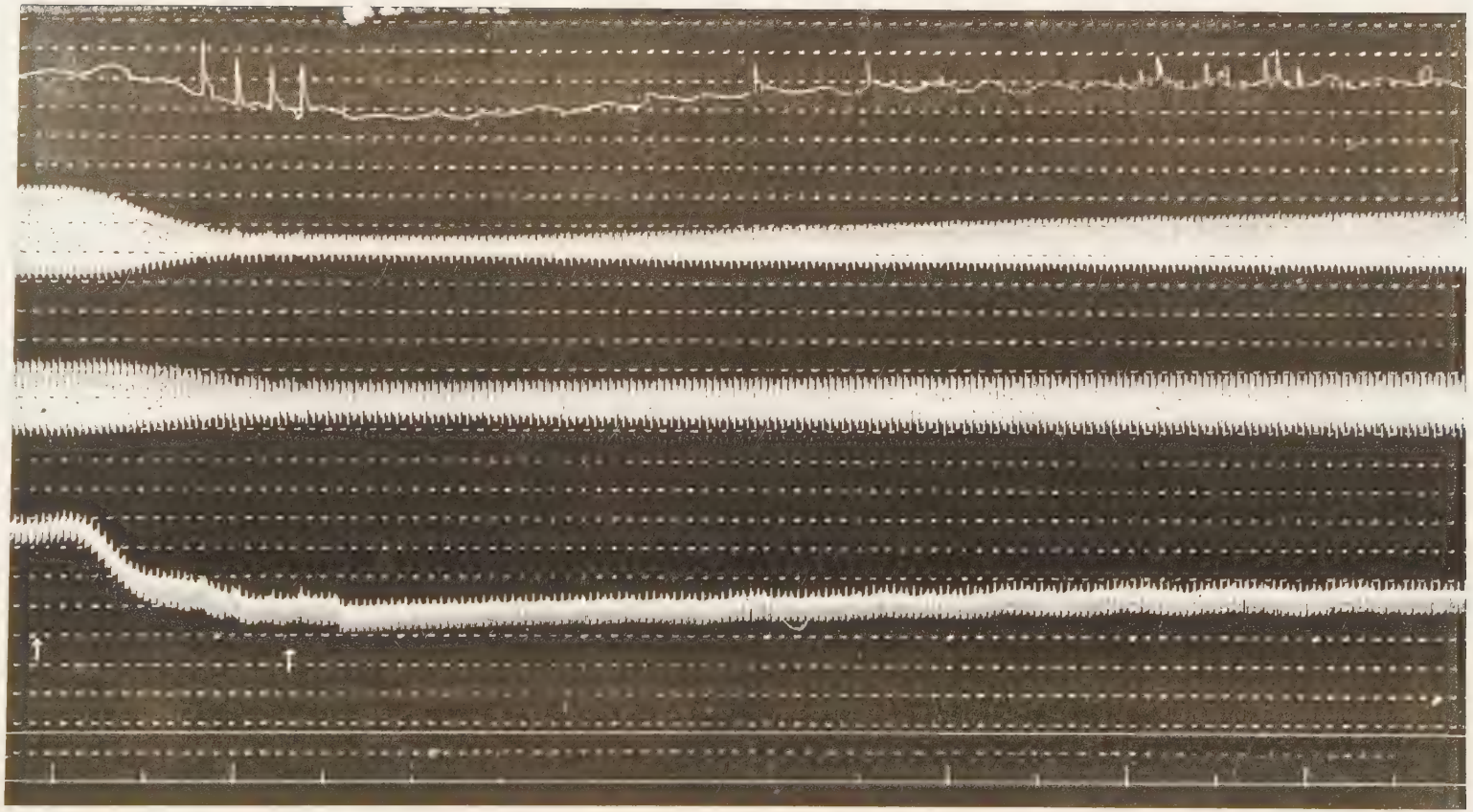


PLANCHE VI. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -1$_2$ propylol -1$_1$) -1 naphtalène F : 310°**
(0 g 01 p. kg). Chien femelle de 10 kg chloralosé à 0 g 12 p. kg *Tracé réduit de* 1/3

De haut en bas : 1re inscription : Volume du rein.
2e — Mouvements de l'oreillette.
3e — Mouvements du ventricule.
4e inscription : Pression carotidienne.
5e — Zéro manométrique.
6e — Temps en 30 secondes.

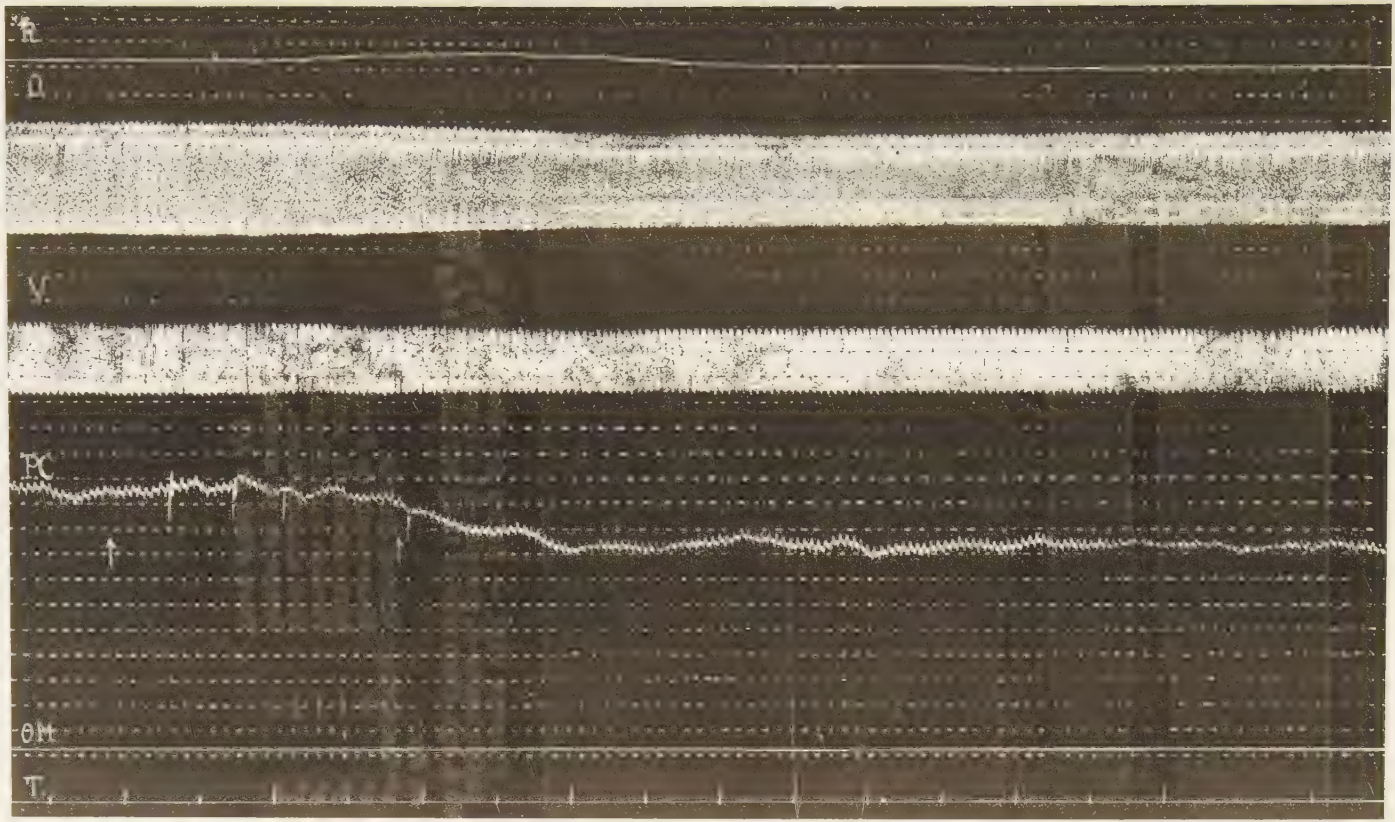


PLANCHE VII. — **Action du chlorhydrate du pseudo (méthylamino -1$_2$ propylol -1$_1$) -1 naphtalène F : 187 - 188° (0 g 001 p. kg). Chien mâle de 17 kg chloralosé à 0 g 12 p. kg** *Tracé réduit de 1/3*

De haut en bas : 1re inscription : Volume du rein.
2e — Mouvements de l'oreillette.
3e — Mouvements du ventricule.
4e inscription : Pression carotidienne.
5e — Zéro manométrique.
6e — Temps en 30 secondes.

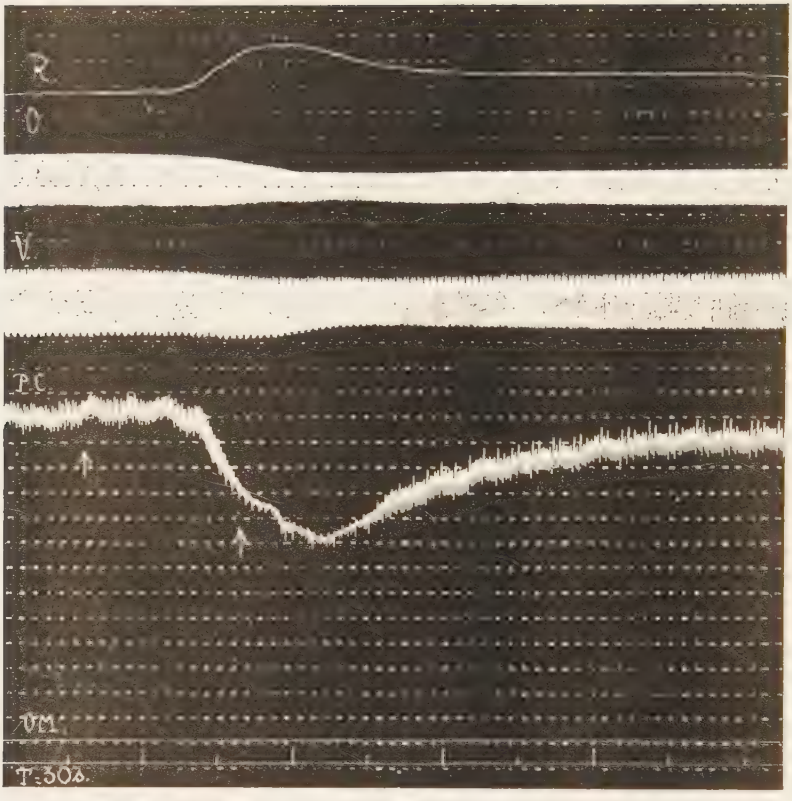


PLANCHE VIII. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -2$_2$ propylol -2$_1$) -2 naphtalène F : 242° (0 g 005 p. kg). Chien mâle de 13 kg 500 chloralosé à 0 g 12 p. kg**

De haut en bas :

1re inscription : Volume du rein.
2e — Mouvements de l'oreillette.
3e — Mouvements du ventricule.
4e — Pression carotidienne.
5e — Zéro manométrique.
6e — Temps en 30 secondes.

Tracé réduit de 1/3

Entre les deux stéréoisomères, des différences assez nettes sont notées. Le dérivé auquel nous avons attribué la forme *cis*, correspondant à la pseudoforme, possède une action hypertensive moins importante que celle du composé *trans*. Rappelons qu'il en est ainsi dans le cas de l'éphédrine. D'autre part, il est à remarquer que, pour la forme *cis*, l'action vaso-dilatatrice périphérique précède l'action dépressive sur le cœur.

3° (MÉTHYLAMINO -2_2 PROPYLOL -2_1)-2 NAPHTALÈNE.

A. *Observations.*

On injecte 0 g 0001, 0 g 0005, 0 g 001 et 0 g 005 du chlorhydrate de l'amino-alcool.

a) Avec 0 g 0001 aucune modification n'est enregistrée.

b) 0 g 0005 amènent une légère hausse dans le tracé de la pression carotidienne, hausse qui se maintient; aucune action sur le cœur n'est observée.

c) Une dose de 0 g 001 provoque une élévation très légère et passagère de la pression carotidienne alors que l'amplitude des mouvements du ventricule et surtout de l'oreillette est diminuée.

d) Enfin avec 0 g 005 (Planche VIII) on note une chute relativement importante de la pression qui remonte ensuite sans atteindre son niveau initial, ainsi qu'un net effet dépressif sur le cœur, principalement sur l'oreillette. En même temps le rein subit une forte augmentation du volume qui revient lentement à l'état normal.

B. *Conclusions.*

Le (méthylamino-2_2 propylol-2_1)-2 naphtalène a, comme les amino-alcools déjà étudiés, une action sur la pression carotidienne qualitativement identique à celle de l'éphédrine; on ne remarque pas ici d'action cardiotonique à doses faibles alors que des concentrations plus élevées déprimment le cœur.

ACTION SUR LA CIRCULATION DU CHIEN CHLORALOSÉ

Produits injectés	Chlorhydrate du (méthylamino -2_2 propylol -2_1)-2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène F : 193°				Chlorhydrate du (méthylamino -1_2 propylol -1_1)-1 naphtalène F : 310°				Chlorhydrate du pseudo (méthylamino -1_2 propylol -1_1)-1 naphtalène F : 188°				Chlorhydrate du (méthylamino -2_2 propylol -2_1)-2 naphtalène F : 242°			
Doses en g p. kg.	Rein	Oreillette	Ventricule	Pression carotidienne	Rein	Oreillette	Ventricule	Pression carotidienne	Rein	Oreillette	Ventricule	Pression carotidienne	Rein	Oreillette	Ventricule	Pression carotidienne
0,0001	pas d'action	pas d'action	pas d'action	↗ légère	pas d'action	pas d'action	pas d'action	↗ très légère	pas d'action	pas d'action	pas d'action	pas d'action	pas d'action	pas d'action	pas d'action	pas d'action
0,0005	pas d'action	pas d'action	pas d'action	↘ passagère	↗ légère passagère	↗ légère	pas d'action	↗ légère	↗ très légère	↘ très légère	pas d'action	↗ très légère passagère	↘	pas d'action	pas d'action	↗ légère passagère
0,001	pas d'action	↘ légère	↘ légère	↘ puis ↗ au dessous du niveau normal	↗ légère passagère retardée	↗ légère	pas d'action	↗ très légère	↗ très légère passagère	↘ légère	très peu d'action	↘ puis se maintient au même niveau	↗ puis ↘ plus bas que la normale	↘ légère	↘ légère	↗ légère puis ↘ à la normale
0,005	Mouvements légèrement plus prononcés	↘ Arythmie passagère	↘ légère passagère	↘ puis ↗ sans reprendre le niveau normal	↗ assez prolongée puis ↘ à la normale	↘ passagère	↘ passagère	↘ suivie de ↗ puis ↘ à la normale	↗ passagère	↘ légère durable	↘ très légère durable	↘ puis ↗ légèrement	↗ très forte puis ↘ à la normale	↘ puis ↗ à la normale	↘ puis ↗ à la normale	↘ puis presque ↗ à la normale

CHAPITRE III

ACTION SUR L'INTESTIN ISOLÉ

On sait que la paroi intestinale renferme deux sortes de fibres musculaires : longitudinales et circulaires. Schématiquement la contraction des premières provoque les mouvements dits pendulaires, alors que les secondes sont à l'origine des mouvements péristaltiques.

Ce sont les mouvements pendulaires qui ont été enregistrés ici.

I. Technique

La technique utilisée est celle de MAGNUS, décrite dans la thèse de Mlle BARRAU à laquelle nous renvoyons le lecteur (1).

II. Expérimentation

L'animal en expérience est le lapin, âgé d'environ deux mois et demi, alimenté normalement et maintenu à jeun depuis douze heures environ avant l'opération. On sectionne un fragment de duodenum, partie du grêle où les fibres musculaires longitudinales sont les mieux développées.

Le liquide nourricier est le liquide de Tyrode, convenablement oxygéné et maintenu à une température constante de 38° environ.

Les chlorhydrates des amino-alcools sont dissous dans le sérum physiologique et la solution ajoutée au liquide de Tyrode.

1) Mlle BARRAU. — *Thèse de Doctorat de l'Université de Montpellier, mention Pharmacie*, 1940, 46-51.

III. Résultats

1° (Méthylamino-2_2 propylol-2_1)-2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène

A. *Observations.*

Le produit a été essayé à diverses concentrations : 2 /100.000, 6 /100.000, 8 /100.000, 1 /10.000 et 2 /10.000 en chlorhydrate de l'amino-alcool.

a) Pour une dose de 2 /100.000, soit 0 g 002 dans 100 cm³ de Tyrode (planche IX) on note une certaine chute du tonus intestinal en même temps qu'une diminution dans l'amplitude des mouvements qui va s'accentuant. Pendant tout le tracé la fréquence ne paraît pas modifiée. Au bout de quelques minutes l'amplitude augmente à nouveau.

b) Aux concentrations de 6 /100.000 et 8 /100.000 (0 g 006 et 0 g 008 dans 100 cm³ de tyrode) la fréquence subit une légère augmentation tandis que l'on constate une chute brusque du tonus et de l'amplitude des contractions. Mais alors que la solution à 6 /100.000 n'amène qu'un ralentissement des mouvements de l'intestin, celle à 8 /100.000 (planche X) permet d'atteindre, au bout de 3 à 4 minutes, la paralysie qui est immédiate pour des doses supérieures.

B. *Conclusions.*

Aux diverses concentrations utilisées le chlorhydrate du (méthylamino-2_2 propylol-2_1)- 2 tétrahydro 5-6-7-8 naphtalène provoque toujours un abaissement du tonus et de l'amplitude des mouvements pendulaires. La paralysie est obtenue avec des concentrations beaucoup plus faibles que pour l'éphédrine.

Il est à noter que plusieurs essais donnent des résultats sensiblement identiques alors que, pour l'éphédrine, ils varient dans des limites assez larges suivant les expériences.

2° (Méthylamino-I_2 propylol-I_1)-1 naphtalène cis et trans.

A. *Observations*

1° (Méthylamino - I_2 propylol - I_1)-1 naphtalène *trans*.

Les doses expérimentées ont été ici de 8/100.000, 10/100.000, 12/100.000 et 13/100.000 en chlorhydrate de l'amino-alcool.

a) Le chlorhydrate du (méthylamino-I_2 propylol-I_1)-1 naphtalène *trans*, à la concentration de 8/100.000 (planche XI), provoque simultanément une hausse du tonus et une diminution dans l'amplitude et la fréquence des contractions. Tandis que la baisse de fréquence se maintient, le tonus diminue progressivement mais nettement, puis augmente et baisse à nouveau pendant que l'amplitude des mouvements subit, elle aussi, des variations de même sens.

b) L'examen des tracés donnés par les doses intermédiaires à 8/100.000 et 13/100.000 permet de noter un léger abaissement de la fréquence, qui s'accentue par la suite, accompagné d'une diminution progressive de l'amplitude des mouvements et du tonus.

c) Une solution à 13/100.000 amène la chute brutale du tonus, de l'amplitude et de la fréquence et, au bout de 3 à 4 minutes, l'inhibition des contractions musculaires (planche XII).

2° (Méthylamino-I_2 propylol-I_1)-1 naphtalène *cis*.

Nous avons opéré à des concentrations de 1/10.000, 12/100.000, 13/100.000, 14/100.000, 15/100.000 en chlorhydrate de l'amino-alcool.

a) 0 g 001 de chlorhydrate dans 100 cm^3 de tyrode (planche XIII) produisent sur les mouvements de l'intestin isolé une baisse simultanée du tonus et de l'amplitude et un notable ralentissement de la fréquence. On constate dès le début, dans le tonus et l'amplitude, une certaine irrégularité qui ne persiste pas.

b) L'emploi des liqueurs contenant des proportions plus élevées de ce produit fait apparaître la même suite de phénomènes. L'irrégularité dans le tracé subsiste pour une dose de 12/100.000 mais s'atténue pour 13/100.000 et disparaît complètement lorsqu'on atteint la dose inhibitrice qui est ici de 14/100.000 (planche XIV), donc peu différente de celle de son stéréoisomère.

L'arrêt des contractions de l'intestin est précédé d'une diminution de l'amplitude et du tonus parallèles à un faible ralentissement de la fréquence.

B. *Conclusions.*

Les (méthylamino- 1_2 propylol-1_1)-1 naphtalène stéréoisomères ont sur l'intestin isolé du lapin une action qualitativement analogue à celle de leur homologue tétrahydro-naphtalénique. La concentration qui amène l'inhibition des mouvements est plus forte que pour le (méthylamino - 2_2 propylol-2_1) - 2 tétrahydro 5-6-7-8 naphtalène mais inférieure à celle qui a été déterminée pour l'éphédrine.

3° (Méthylamino-2_2 propylol-2_1)-2 naphtalène.

A. *Observations.*

Les graphiques enregistrés correspondent à des concentrations de 2/100.000, 5/100.000, 6/100.000 et 8/100.000 en chlorhydrate de l'amino-alcool.

a) Pour une dose de 2/100.000 (planche XV), alors que l'on observe une chute du tonus, les mouvements de l'intestin voient leur amplitude diminuer et leur fréquence s'affaiblir légèrement.

L'intestin réagit d'une façon identique pour une solution à 5/100.000 mais le ralentissement des contractions aboutit presque à l'arrêt total qui n'est obtenu qu'avec 8/100.000. Ce dernier enregistrement permet d'observer la paralysie (planche XVI) 3 à 4 minutes après le début de l'expérience.

A des doses supérieures, l'inhibition des mouvements est à peu près immédiate.

B. *Conclusions.*

Le chlorhydrate du (méthylamino-2_2 propylol-2_1)-2 naphtalène agit donc, sur l'intestin isolé de lapin, comme ses homologues tétrahydro-naphtaléniques et 1-naphtaléniques.

La paralysie des mouvements se produit à des concentrations un peu moins fortes que pour les dérivés en position 1 et toujours très inférieures à celles déterminées pour l'éphédrine.

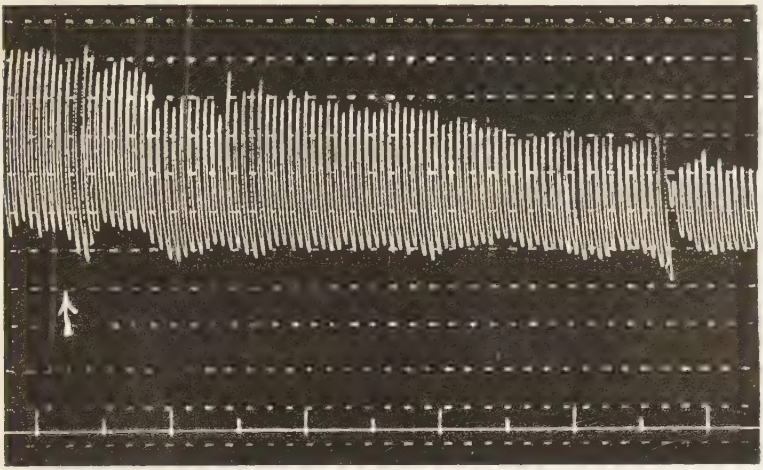


PLANCHE IX. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -2_2 propylol -2_1) -2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène F : 193°**
(concentration 2/100.000)
Intestin isolé de lapin (mouvements pendulaires); temps 30 secondes.
Tracé grandeur naturelle

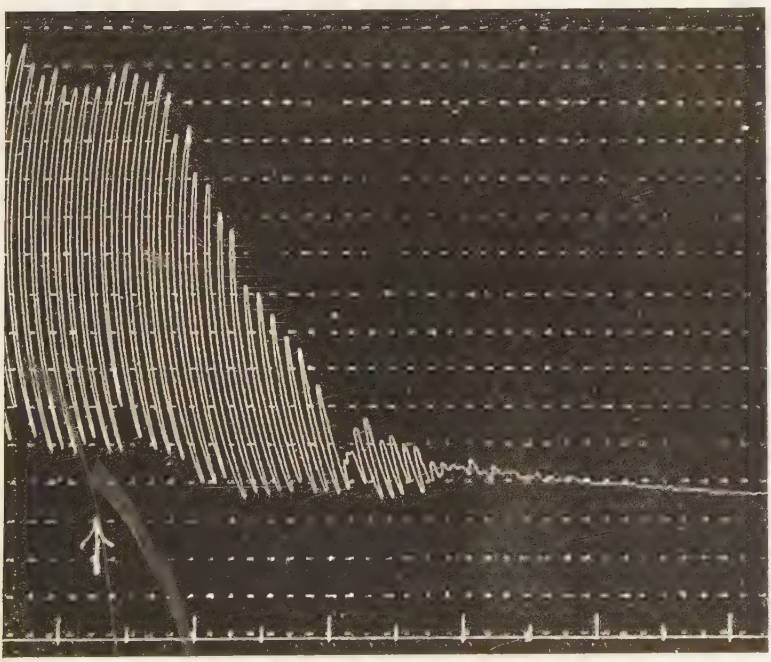


PLANCHE X. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -2_2 propylol -2_1) -2 tétrahydro -5-6-7-8 naphtalène F : 193°**
(concentration 8/100.000)
Intestin isolé de lapin (mouvements pendulaires); temps 30 secondes.
Tracé grandeur naturelle

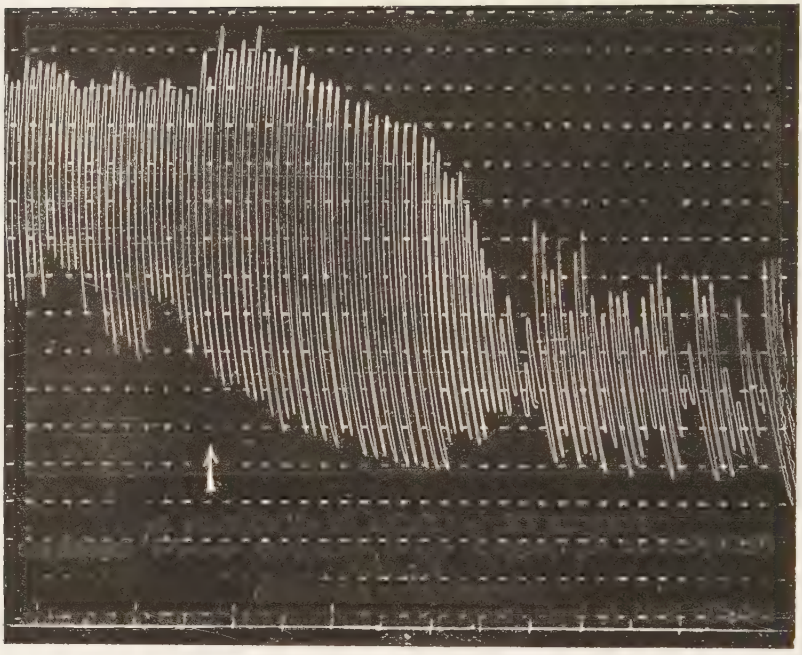


PLANCHE XI. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -1_2 propylol -1_1) -1 naphtalène F : 310° (concentration 8/100.000) Intestin isolé de lapin (mouvements pendulaires)**; temps 30 secondes.
Tracé grandeur naturelle

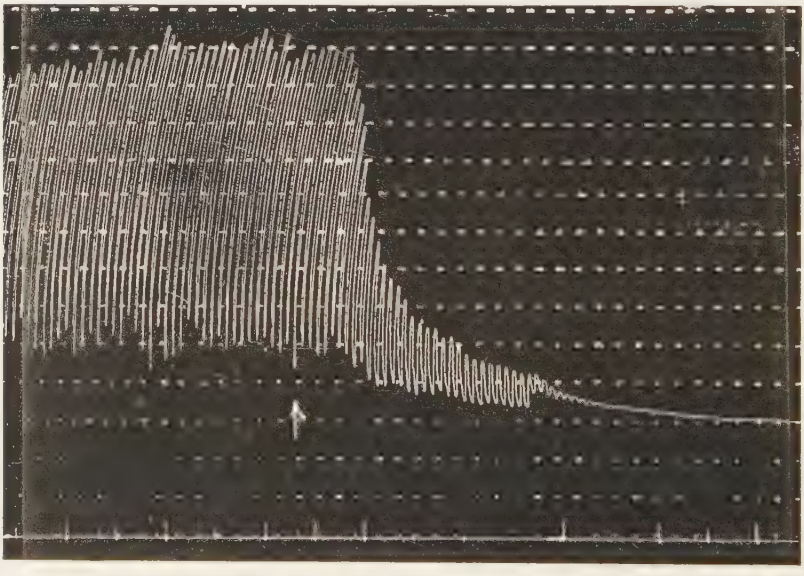


PLANCHE XII. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -1_2 propylol -1_1) -1 naphtalène F : 310° (concentration 13/100.000) Intestin isolé de lapin (mouvements pendulaires)**; temps 30 secondes.
Tracé grandeur naturelle

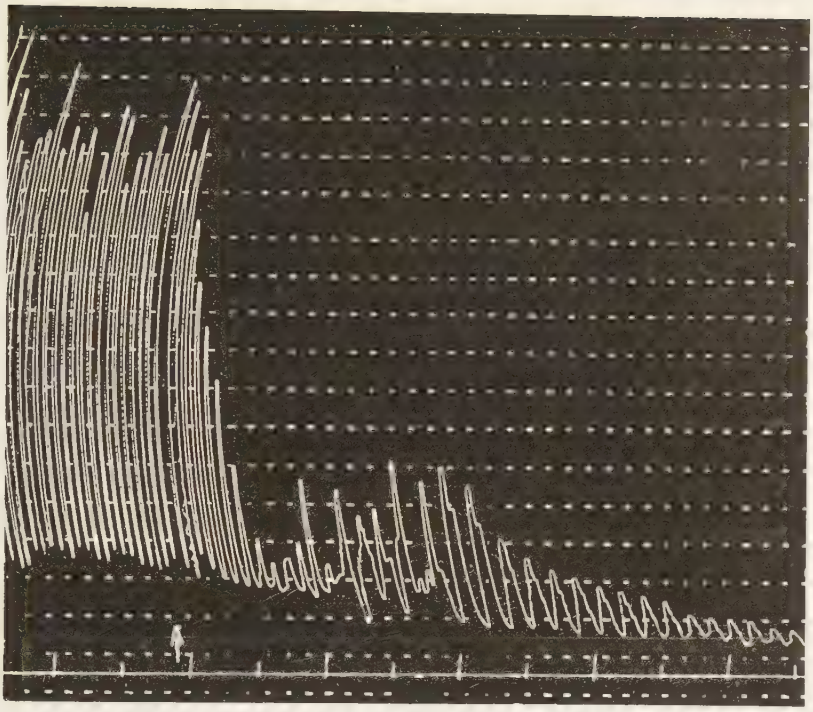


PLANCHE XIII. — **Action du chlorhydrate du pseudo (méthylamino -1_2 propylol 1_1) -1 naphtalène F : 187—188° (concentration 1/10.000) Intestin isolé de lapin (mouvements pendulaires)**; temps 30 secondes.
Tracé grandeur naturelle

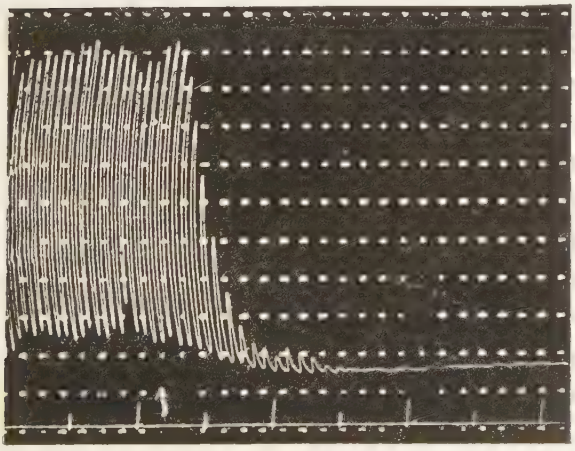


PLANCHE XIV. — **Action du chlorhydrate du pseudo (méthylamino -1_2 propylol -1_1) -1 naphtalène F : 187—188° (concentration 14/100.000) Intestin isolé de lapin (mouvements pendulaires)**; temps 30 secondes.
Tracé grandeur naturelle

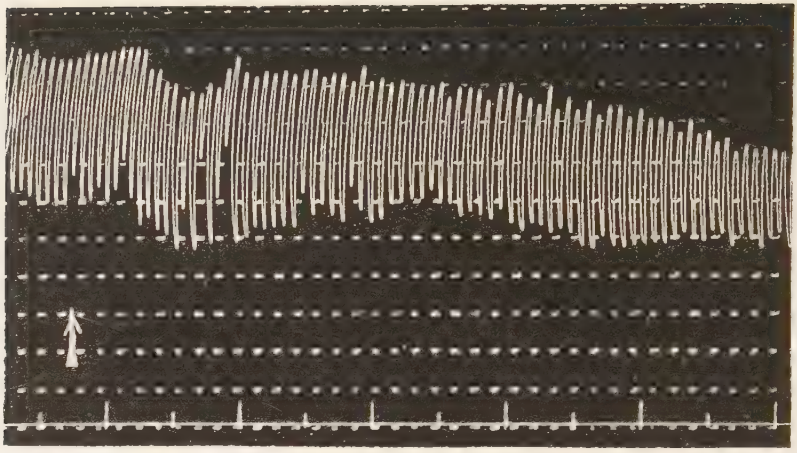


PLANCHE XV. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -2_2 propylol -2_1) -2 naphtalène F : 242° (concentration 2/100.000) Intestin isolé de lapin (mouvements pendulaires)**; temps 30 secondes.
Tracé grandeur naturelle

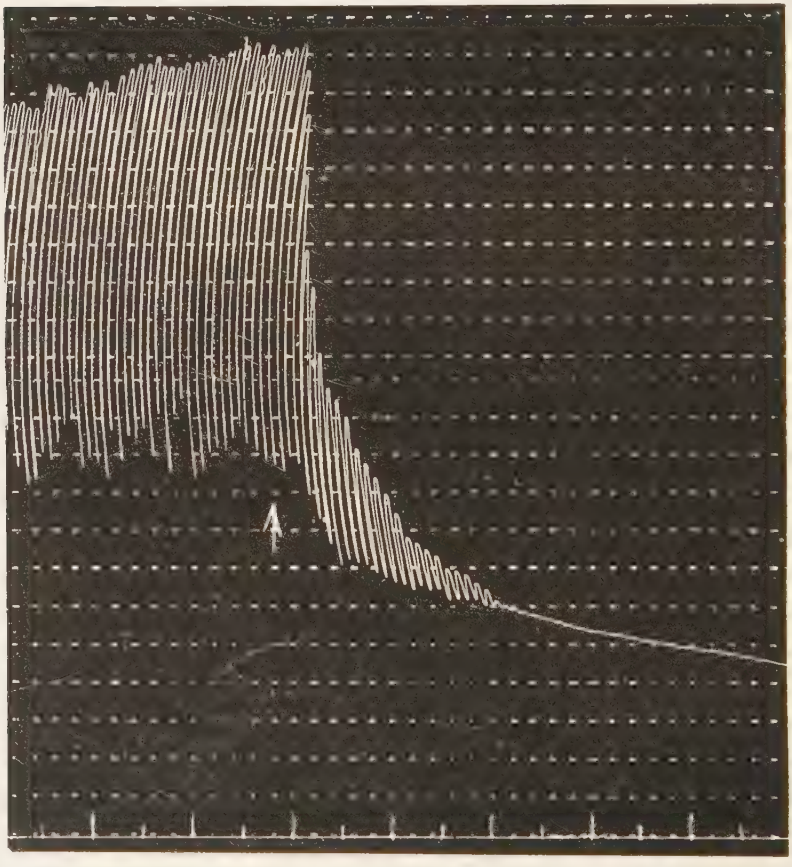


PLANCHE XVI. — **Action du chlorhydrate du (méthylamino -2_2 propylol -2_1) -2 naphtalène F : 242° (concentration 8/100.000) Intestin isolé de lapin (mouvements pendulaires)**; temps 30 secondes.
Tracé grandeur naturelle

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Au point de vue chimique, les amino-alcools décrits au cours de ce travail sont d'un abord plus difficile que leurs homologues benzéniques du fait de leur moindre stabilité, stabilité particulièrement faible dans le cas des composés 1-naphtaléniques.

Au point de vue de l'hydrogénation des amino-cétones, nous avons essayé d'opérer non seulement sur les chlorhydrates mais encore sur les bases libres. Dans un cas, celui du (méthylamino-2_2 propylol -2_1)-2 tétrahydro-5-6-7-8 naphtalène, cette méthode s'est montrée le procédé de choix, ne nécessitant pas une élévation de la pression et donnant très rapidement, avec de faibles proportions de catalyseur, de bons rendements en amino-alcool.

Le résultat qui paraît devoir être particulièrement noté concerne l'influence du noyau sur la structure spatiale des produits de réduction. Dans le cas des éphédrines, nous avons rappelé qu'à partir du (méthylamino-1_2-propylone-1_1) -1 benzène on obtient, suivant les méthodes d'hydrogénation mises en œuvre, l'un ou l'autre des stéréoisomères prévus par la théorie; d'autre part ces produits s'isomérisent facilement: il suffit d'un chauffage de quelques heures en présence d'acide chlorhydrique pour passer de l'un à l'autre ou plus exactement pour arriver à un équilibre entre les deux formes.

Pour les composés étudiés les résultats ne sont plus les mêmes : l'hydrogénation des amino-cétones conduit à des isomères de structure différente suivant la position de la chaîne latérale par rapport au noyau. Un seul amino-alcool est obtenu par réduction de l'amino-cétone tétrahydro-naphtalénique en position 2; il en est de même pour son homologue 2-naphtalénique et nous avons donné les raisons de penser que les produits obtenus correspondaient aux isomères trans.

A partir de l'amino-cétone 1-naphtalénique on arrive à un mélange des deux alcools prévus par la théorie, avec forte prédominance de l'un d'eux, vraisemblablement le cis. De plus, l'isomérisation de ces produits n'a pu être réalisée dans aucun cas; il est vrai que l'on est gêné ici par le manque de stabilité des amino-alcools, à température élevée, en présence de solutions concentrées d'acide chlorhydrique.

Afin d'interpréter ces résultats, il semble nécessaire de faire intervenir les notions d'effet stérique. Dans le cas de l'éphédrine il suffit de se reporter à sa formule pour constater que le noyau benzénique ne doit pas exercer d'influence sur l'orientation en *cis* ou en *trans* de l'oxhydrile par rapport au radical méthylaminé. Mais quant aux homologues naphtaléniques, l'influence du noyau ne s'exerce plus de façon symétrique sur les substituants dans la chaîne latérale et doit donc concourir à déterminer leur position. De plus cette action ne se produit pas de la même manière pour les dérivés 1-naphtaléniques, d'une part, 2-naphtalénique et 2-tétrahydronaphtalénique, d'autre part, et ceci correspond au fait que l'on obtient des isomères de structure différente suivant les cas.

Ceci n'est pas simplement une hypothèse, mais se trouve confirmé par les observations effectuées au cours de l'hydrogénation : en présence de gaz carbonique, l'aminocétone 1-naphtalénique se carbonate très facilement alors que, dans les mêmes conditions, les amino-cétones 2-naphtalénique et 2-tétrahydro-naphtalénique restent inaltérées. Nous avons cherché à voir si ce phénomène n'était pas dû aux différences de basicité des amino-cétones; or le P_H de leurs solutions de chlorhydrate est absolument identique. L'effet stérique paraît donc pouvoir être seul invoqué.

Il serait intéressant d'étendre ces recherches à d'autres dérivés 1 et 2 naphtaléniques pouvant présenter une stéréoisomérie dans la chaîne latérale. Quant au mécanisme intime du phénomène il ne semble pas possible de le résoudre dans l'état actuel des connaissances.

Au point de vue pharmacodynamique, en raison des faibles quantités de produits que nous avons pu préparer, notre travail a dû être limité à l'expérimentation de ces dérivés sur l'appareil circulatoire du chien chloralosé et les mouvements de l'intestin isolé de lapin.

Nous avons constaté tout d'abord des différences très importantes entre l'activité des nouveaux anmino-alcools bicycliques et celle de l'éphédrine

La substitution d'un noyau naphtalénique ou tétrahydronaphtalénique au phényle ne paraît pas changer *le sens* de l'action pharmacodynamique : à faibles doses, en effet, les composés étudiés provoquent, chez le chien chloralosé, une légère hausse de la pression artérielle et, à des doses plus considérables, une forte hypotension; de même, sur le cœur, une légère action inotrope positive a pu être mise en évidence dans certains cas, l'amplitude des contractions diminuant toujours avec des doses élevées (l'effet vaso-moteur a d'ailleurs pu être séparé de l'effet cardiaque); ces produits provoquent enfin l'inhibition des mouvements de l'intestin isolé. Ces divers phénomènes sont ceux décrits pour l'éphédrine.

Mais, au point de vue quantitatif, les nouveaux amino-alcools ont une action nettement différente : ce sont des hypertenseurs extrêmement faibles, à des doses variant dans des limites très étroites, et dont une légère augmentation conduit à l'effet opposé. Ils ont, d'autre part, à des doses relativement faibles, un effet cardio-dépressif beaucoup plus marqué, qui ne peut pas être attribué seulement à leur toxicité, la dose mortelle, quand elle a pu être déterminée, étant du même ordre de grandeur que celle de l'éphédrine. Sur l'intestin isolé ces produits possèdent un pouvoir inhibiteur accentué, la paralysie étant atteinte avec des concentrations bien plus faibles que pour l'éphédrine.

Entre les divers amino-alcools obtenus quelques différences d'action sont notées, parallèlement à leur constitution.

Au point de vue de l'isomérie de position, le dérivé 1-naphtalénique est légèrement plus hypertenseur que les composés

correspondants où la chaîne latérale est située en position 2 par rapport au cycle, mais nous ne retrouvons pas ici les différences considérables indiquées par HARTUNG et ses collaborateurs entre les propadrines 1 et 2-naphtaléniques. A noter que les (méthylamino-1_2 propylol-1_1)-1 naphtalène *cis* et *trans* paralysent l'intestin à une concentration nettement plus forte que leurs homologues bicycliques étudiés ici.

Quant à l'influence de la stéréoisomérie, dans le cas des dérivés 1-naphtaléniques des considérations d'ordre chimique nous avaient fait attribuer à l'un des stéréoisomères, l'amino-alcool F : 102-103°, la structure spatiale de l'éphédrine, l'autre composé, F : 127°, correspondant à la pseudo-éphédrine. Les résultats pharmacodynamiques sont en accord avec ces conclusions : comme pour l'éphédrine, la pseudo-forme est un peu moins active sur la pression artérielle.

Entre les dérivés 2-naphtalénique et 2-tétrahydronaphtalénique les différences sont très faibles, aussi bien pour l'action sur l'appareil cardio-vasculaire que sur l'intestin isolé.

Peu-on envisager une application thérapeutique des nouveaux amino-alcools?

Au point de vue de l'influence sur l'appareil cardio-vasculaire les propriétés hypertensives des doses faibles sont trop peu marquées pour pouvoir être utilisées; quant à l'action hypotensive observée avec des doses un peu plus fortes, elle est généralement accompagnée d'un important effet cardio-dépressif qui s'oppose à l'emploi de ces dérivés.

Bien entendu les résultats indiqués dans ce travail ne préjugent en rien de l'activité de nos produits sur le système nerveux central, le système respiratoire, la musculature bronchique.... Une étude pharmacodynamique complète sera effectuée dès que les circonstances nous permettront de préparer des quantités suffisantes de ces amino-alcools.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos 9
Introduction 11
Plan du travail 15

PREMIÈRE PARTIE

SYNTHÈSE ET ÉTUDE CHIMIQUE DES AMINO-ALCOOLS

Chapitre Premier :

Méthodes de synthèse. Détermination de la structure spatiale des composés obtenus.

I. — Méthodes de synthèse 21

II. — Détermination de la structure spatiale 23

Chapitre II :

(Méthylamino -2_2 propylol -2_1)-2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène.

I. — (Méthylamino -2_2 propylone -2_1) -2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène 25

1° propylone -2_1 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène 25

A. — Préparation 26

B. — Constantes physico-chimiques 27

2° (Bromo -2_2 propylone -2_1) -2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène 27

3° (Méthylamino -2_2 propylone -2_1) -2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène 29

A. — Préparation 29

B. — (Méthylamino - 2_2 propylone - 2_1) -2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène.. 31

a) constantes physico-chimiques 31

b) dérivés cristallisés 32

II. — Hydrogénation du (méthylamino - 2_2 propylone - 2_1) - 2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène..... 32

1° Hydrogénation à l'amalgame de sodium ... 32

2° Hydrogénation catalytique de l'aminocétone en présence de platine d'Adams et Schriner.. 37

3° Hydrogénation catalytique du chlorhydrate de l'aminocétone en présence de platine de Lœw 40

III. — (Méthylamino - 2_2 propylol - 2_1) -2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène 41

1° Structure de l'amino-alcool obtenu..... 41

2° Essai d'isomérisation 42

Chapitre III:

(Méthylamino - 1_2 propylol - 1_1) -1 naphtalène *cis* et *trans*.

I. — (Méthylamino - 1_2 propylone - 1_1) - 1 naphtalène.. 45

1° Propylone - 1_1 naphtalène 45

A. — Préparation 45

B. — Propriétés 49

2° (Bromo - 1_2 propylone - 1_1) -1 naphtalène .. 49

3° (Méthylamino - 1_2 propylone - 1_1) - 1 naphtalène 50

A. — Préparation 50

B. — Propriétés 52

II. — Hydrogénation du (méthylamino - 1_2 propylone - 1_1) - 1 naphtalène 53

1° Hydrogénation à l'amalgame de sodium ... 53

2° Hydrogénation en présence de platine d'Adams et Schriner 53

3° Hydrogénation en présence de platine de Lœw 55

III. — (Méthylamino - 1_2 propylol - 1_1) - 1 naphtalène *cis* et *trans* 56

1° (Méthylamino - 1_2 propylol - 1_1) - 1 naphtalène *trans* 57

2° (Méthylamino - 1_2 propylol - 1_1) - 1 naphtalène *cis* 58

3° Essai d'isomérisation de l'amino-alcool *cis*.. 59

Chapitre IV:

(Méthylamino - 2_2 propylol - 2_1) - 2 naphtalène.

I. — (Méthylamino - 2_2 propylone - 2_1) - 2 naphtalène... 61
1° Propylone - 2_1 naphtalène 61
2° (Bromo - 2_2 propylone - 2_1) - 2 naphtalène... 63
3° (Méthylamino - 2_2 propylone - 2_1) - 2 naphtalène 63
A. — Préparation 63
B. — Dérivés cristallisés 64

II. — Hydrogénation du (méthylamino - 2_2 propylone 2_1) - 2 naphtalène 65
1° Hydrogénation à l'amalgame de sodium.... 65
2° Hydrogénation catalytique de l'aminocétone en présence de platine d'Adams et Schriner 66
3° Hydrogénation du chlorhydrate de l'aminocétone en présence de platine de Lœw 67

III. — (Méthylamino - 2_2 propylol - 2_1) - 2 naphtalène.... 67
A. — Dérivés cristallisés 68
B. — Structure de l'amino-alcool obtenu..... 69
C. — Essai d'isomérisation..... 70

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNMIQUE DES AMINO-ALCOOLS OBTENUS

Chapitre Premier:

Pharmacodynamie de l'éphédrine 75

Chapitre II:

Action des amino-alcools obtenus sur la circulation..... 83
A. — Technique 83
Mouvements du cœur in situ 83
Pression carotidienne 84
Circulation rénale 84
B. — Expérimentation 84

C. — Résultats 85

1° (Méthylamino - 2_2 propylol - 2_1) -2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène 85

2° (Méthylamino - 1_2 propylol - 1_1) - 1 naphtalène *cis* et *trans* 86

3° (Méthylamino - 2_2 propylol - 2_1) - 2 naphtalène.. 89

Chapitre III:

Action sur l'intestin isolé 91

I. — Technique 91

II. — Expérimentation 91

III. — Résultats 92

1° (Méthylamino - 2_2 propylol - 2_1) - 2 tétrahydro - 5 - 6 - 7 - 8 naphtalène 92

2° (Méthylamino - 1_2 propylol - 1_1) -1 naphtalène *cis* et *trans* 93

3° (Méthylamino - 2_2 propylol - 2_1) - 2 naphtalène 94

Conclusions générales 97

En ma qualité de censeur de tour, j'ai lu la thèse ayant pour titre:

Nouveaux Amino-alcools du type Ephedrine à noyau bicyclique (Etude chimique et pharmacodynamique)

par M. Raymond CALAS

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 5 juin 1943

Le Professeur,

A. ASTRUC

VU :

Montpellier, le 5 juin 1943

Le Doyen,

A. ASTRUC

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 8 juin 1943

Le Recteur,

J. SARRAILH

DEUXIÈME QUESTION

PROPOSÉE PAR LA FACULTÉ

PHARMACOLOGIE DES SULFAMIDES